HORTENSIA IONIȚĂ

RODICA PĂCURAR CĂLIN NEGRU

GHID DE HEMATOLOGIE CLINICĂ

Editura MIRTON Timişoara
2001

HORTENSIA IONIȚĂ

RODICA PĂCURAR CĂLIN NEGRU

GHID DE HEMATOLOGIE CLINICĂ

Autorii

Dr. Hortensia IONIȚĂ
Profesor Universitar, Disciplina de Hematologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş" Timişoara
Doctor în Medicină

Dr. Călin Ovidiu NEGRU
Preparator, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş" Timişoara
Medic specialist Medicină de Laborator

Dr. Rodica PĂCURAR
Medic specialist Medicină de Laborator, Laborator de Hematologie, Spitalul Clinic Nr. 2 „Municipal" Timişoara

Tehnoredactare
Tatiana BERCEA

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale
IONIȚĂ, HORTENSIA
Ghid de hematologie clinică / Hortensia Ioniță, Rodica Păcurar, Călin Negru. - Timişoara: Mirton, 2001
124 p.; 24 cm.
Bibliogr.
ISBN 973-585-525-9

I. Păcurar, Rodica
II. Negru, Călin

616.15

Hematologie
Ghid

HORTENSIA IONIȚĂ

RODICA PĂCURAR

CĂLIN NEGRU

GHID DE HEMATOLOGIE CLINICĂ



Editura MIRTON Timișoara
2001

Cuprins

Cuvânt înainte

Lucrarea de față se adresează în primul rând cursanților Colegiului de Laborator dar și studenților Facultății de Medicină Generală. Am încercat o prezentare logică și succintă a principalelor aspecte ale patologiei hematologice astfel încât cititorul să își poată forma o imagine de ansamblu asupra problemelor ridicate de pacientul cu o boală specifică.

Tematica fiind mult mai vastă, pentru date mai amănunțite recomandăm consultarea atât a lucrărilor anterioare ale colectivului nostru, cât și a publicațiilor altor autori.

Sperăm ca această lucrare să fie utilă ca și ghid pentru abordarea problemelor hematologice, orice sugestie pentru îmbunătățirea prezentării fiind binevenită.

Autorii

NOŢIUNI DE MORFOLOGIE ŞI FIZIOLOGIE A SÂNGELUI

Sângele este definit ca ţesut conjunctiv format dintr-un compartiment celular şi unul de substanţă fundamentală şi având o componentă fluidă circulantă, *sângele periferic*, şi o componentă tisulară centrală reprezentată de *organele hematopoietice* (măduva osoasă pentru structurile eritromieloide şi megacariocitare, şi *organele limfoide* pentru structurile limfocitare).

SERIA ERITROCITARĂ

Eritronul are trei compartimente celulare: progenitorii primitivi, precursorii eritroizi (de la proeritroblast la reticulocite medulare) şi ultimul, compus din reticulocitele şi eritrocitele mature, circulante în sângele periferic.

1.Progenitorii eritroizi primitivi

Sunt celule eritroide mai imature faţă de eritroblaştii medulari, ce proliferează şi se diferenţiază. Ele nu pot fi definite morfologic, ci doar funcţional, prin capacitatea de a forma in vitro colonii de eritroblaşti.

Au fost identificaţi 2 progenitori eritroizi: BFU-E (burst forming unit-erithroid) şi CFU-E (colony forming unit-erithroid).

a).BFU-E este progenitorul eritroid primitiv, care apare ca o celulă blastică matură, cu citoplasmă moderat bazofilă şi, ocazional cu psedopode, cu nucleu mare şi cromatină nucleară fină.

Concentraţia BFU-E în măduva umană variază între 10-50/1x10^5 celule nucleate, iar în sângele periferic între 0,02-0,05% din celulele mononucleare cu densitate mică (<1,077).

Numai o proporţie de 20% dintre aceste celule posedă receptori pentru eritropoietină (Epo). BFU-E poate fi considerat progenitor al CFU-E;

b).CFU-E este o celulă eritroidă apropiată de proeritroblast, având aspect de celulă imatură: citoplasmă bazofilă cu pseudopode, nucleu mare,

bine definit, cromatină nucleară fină, raport nucleo-citoplasmatic crescut şi zonă perinucleară clară.

Numărul CFU-E din măduvă variază între 50 şi $400/1x10^5$ celule nucleate cu densitate mică; în sângele periferic nu pot fi detectate. CFU-E are cea mai mare densitate de receptori pentru Epo (aproximativ 1,000/celulă), depinzând în mod absolut de acest stimulator pentru a supravieţui.

2.Precursorii eritroizi

a).*proeritroblastul (pronormoblastul)* este precursorul eritrocitar cel mai puţin matur ce poate fi recunoscut morfologic. Pe frotiu apare ca o celulă mare cu diametrul de 20-25 µm, rotundă sau uşor ovală, al cărei nucleu ocupă 80% din suprafaţa sa; cromatina este dispusă în blocuri fine şi posedă unul sau mai mulţi nucleoli bine delimitaţi. Hemoglobina este deja prezentă.

b).*eritroblastul bazofil*, următoarea etapă, are un diametru de 16-18 µm şi un nucleu mare (75% din suprafaţa celulei), alcătuit din heterocromatină caracteristică, colorat violet închis, întrepătrunsă de blocuri roz de eucromatină unite prin margini liniare, neregulate. Acest aranjament sugerează aspectul de "roată cu spiţe" sau cadran de ceas.

c).*eritroblastul policromatofil* măsoară 12-15 µm în diametru, cu un nucleu ce ocupă mai puţin de 50% din suprafaţa celulei, având heterocromatina dispusă regulat, în blocuri bine delimitate, creând un model asemănător tablei de şah. Citoplasma îşi modifică culoarea din albastru în roz, pe măsură ce hemoglobina diluează conţinutul în poliribozomi.

d).*eritroblastul ortocromatofil* este celula cea mai mică a seriei eritroblastice, cu un diametru de 8-12 µm, cu nucleu excentric ce ocupă aproximativ 25% din suprafaţa celulară şi cu citoplasmă de culoarea eritrocitului adult.

e).*reticulocitul* rezultă în urma expulziei nucleului din eritroblastul ortocromatofil. El are un volum cu 20% mai mare decât eritrocitul adult şi conţine organite citoplasmatice (ribozomi, mitocondrii şi complex Golgi). Se poate colora uniform, cu albastru cresyl, albăstrui , gri (bazofilie difuză) sau pestriţ, cu umbre bazofile amestecate cu porţiuni colorate în roz.

3.Eritrocitul matur

In număr teoretic de $3,8\text{-}5,2 \times 10^6/mm^3$ la femei şi $4,4\text{-}6 \times 10^6/mm^3$ la bărbaţi, este una din celulele umane cele mai înalt specializate. Forma sa este

cea a unei sfere turtite bilateral, pe frotiurile de sânge periferic apărând rotundă sau ovală, colorată în roz prin metoda Giemsa, cu centrul mai deschis în raport cu conturul, ceea ce îi conferă aspectul de disc biconcav. Diametrul său este de 7-8 μm, volumul mediu de 91 μ^3 (82-101μ^3), iar suprafaţa de aproximativ 136 μm^2. Membrana este destul de distensibilă pentru a permite uneori celulei să ia forma unei sfere de aproximativ 150 μ^3 sau să treacă printr-un capilar, cu diametrul de 2,8 μm.

Citoscheletul membranei, ce conferă rezistenţă şi flexibilitate celulei, este o reţea elastică ce susţine membrana eritrocitară, alcătuită din două proteine, spectrina şi ankirina.

Metabolismul eritrocitului este dependent de aportul de glucoză, ce este metabolizată în proporţie de 90% pe calea glicolizei anaerobe şi de 10% prin şuntul hexozo-monofosfat (aerob). In condiţii de stres oxidativ, acest raport se inversează.

Aproximativ 90% din greutatea uscată a celulei este reprezentată de hemoglobină, proteina de transport a oxigenului.

SERIA GRANULOCITARĂ

Cuprinde atât neutrofilele, eozinofilele şi bazofilele circulante, cât şi precursorii lor medulari.

Neutrofilele, eozinofilele şi bazofilele urmează un mod similar de proliferare, diferenţiere, maturare şi stocare în măduva osoasă şi de eliberare în sângele periferic.

1.Neutrofilele

Primele trei stadii morfologice, respectiv mieloblastul, promielocitul şi mielocitul, sunt capabile de replicare. In stadiile mai avansate (metamielocitul, nesegmentatul, polimorfonuclearul neutrofil segmentat matur), celulele nu se pot divide, dar continuă să se diferenţieze morfologic, aprecierea având loc pe baza unor criterii: mărimea celulei, volumul şi forma nucleului, coloraţia citoplasmei, raportul nucleo-citoplasmatic, aspectul cromatinei nucleare, prezenţa sau absenţa nucleolilor, prezenţa şi tipul granulelor citoplasmatice.

a) *mieloblastul,* descris ca o celulă imatură, exclusiv medulară, are un diametru de 10-18 μm, nucleu rotund sau oval, situat excentric sau central, cu cromatina dispusă într-o reţea foarte fină şi 2-5 nucleoli; citoplasma este cantitativ redusă.

b) promielocitul, ceva mai mare decât mieloblastul, cu diametrul de 10-20 µm, posedă nucleu excentric sau central, rotund sau oval și cromatina în rețea foarte fină: nucleolii sunt prezenți în număr de 2-5, dar pe măsura diferențierii celulare devin mai puțin proeminenți. Spre deosebire de precursorul său, în citoplasmă, de asemenea bazofilă, sunt prezente granule primare, azurofile, ce adesea se suprapun nucleului.

c).mielocitul neutrofil este definit ca stadiul în care apar granulele specifice (secundare) în citoplasmă, ce sunt mai mici decât cele primare. Diametrul celulei este de 12-18µm , nucleul este excentric, rotund sau oval, iar nucleolii sunt mici și deseori invizibili la microscopul optic.

Citoplasma se găsește în cantitate moderată, de culoare roz albăstruie;

d).metamielocitul neutrofil are un diametru de 10-18 µm și este caracterizat printr-un nucleu incizat sau în formă de potcoavă și prin absența nucleolilor (chiar în ME). Citoplasma este abundentă de culoare roz palidă și conține atât granule primare cât și secundare, predominând cele din urmă. Sinteza proteică a diminuat sau este oprită, fapt evidențiat de cromatina nucleară dispusă în blocuri;

e).nesegmentatul neutrofil, celulă cu diametrul de 10-16µm , are un nucleu situat central sau excentric, în formă de bastonaș, cu diametru egal pe toată lungimea sa și cromatina mai condensată decât în stadiul precedent;

f).polimorfonuclearul neutrofil (PMN), cu un diametru de 10-15 µm, este caracterizat de nucleul său purpuriu închis, cu cromatină condensată, polilobat, cei 2-5 lobi fiind uniți prin filamente subțiri de cromatină. Citoplasma este roz palidă și conține granule fine, specifice.

2.Eozinofilele

Urmează aceleași trepte de maturare ca și neutrofilele, cu excepția faptului că se formează doar un singur tip de granule, omogene, ce sunt prezente pe parcursul tuturor stadiilor de maturare. Eozinofilele mature au un diametru de 10-15 µm , nucleul este situat central sau excentric, prezintă 2-3 lobi, mai mari decât cei ai neutrofilelor, iar granulele se colorează galben deschis la colorația Wright.

3.Bazofilele

Se disting prin granule mari, care de obicei umplu citoplasma și deseori acoperă nucleul. Granulele primare sunt peroxidazo-pozitive, apar în stadiile precoce de maturare și conțin cantități mari de heparină, histamină, leucotriene (SRS-A=slow reacting substance of anaphylaxis), kalikreină, un

factor chemotactic pentru eozinofile, un factor activator al plachetelor, cristale Charcot-Leyden şi PBM. Granulele secundare sunt mai mici şi peroxidazo-negative.

La nivel tisular, se găsesc celule similare bazofilelor, dar ceva mai mari, *mastocitele*, absente în mod normal din sângele periferic.

SERIA MONOCITO-MACROFAGICĂ

Celulele acestei serii sunt reprezentate de monocite, de macrofage şi de precursorii lor.

Monoblastul

Este prezent, în mod normal, doar în măduva osoasă şi este dificil, dacă nu chiar imposibil, de recunoscut cu certitudine. El este definit prin capacitatea de a forma colonii mature de fagocite mononucleare pe medii de cultură (in vitro). Are un diametru de aproximativ 14 µm şi este caracterizat prin citoplasmă intens bazofilă, nucleu mare cu o incizură minimă, cromatină fină şi unul sau doi nucleoli mari.

Promonocitul

Cea mai tânără celulă a acestei linii, identificabilă morfologic, are un diametru de 11-13 µm şi un raport nucleo-citoplasmatic crescut. Nucleul este incizat , cu cromatină fină şi poate conţine un nucleol. Citoplasma este bazofilă, iar membrana prezintă variate prelungiri şi proiecţii, ce sunt, probabil, în legătură cu motilitatea sa şi cu endocitoza activă.

3.Monocitul

Mai mic decât promonocitul, dar mai mare decât alte leucocite mature, posedă un nucleu mare, oval sau incizat şi plasat central, cu cromatină discretă şi membrana nucleară subţire. Citoplasma este abundentă, gri sau gri-albăstruie la coloraţia Wright şi conţine numeroase vacuole fine, clare sau mov. Granulele se aseamănă cu un praf fin, dar sunt mai proeminente în anumite situaţii (bacteriemie, de pildă) şi conţin peroxidază.

4.Macrofagele

Reprezintă componenta tisulară a sistemului mononuclear fagocitar. Acest grup de celule este heterogen, având fenotipuri diferite, provin probabil din monocite migrate din sânge şi se diferenţiază, aparent ca

răspuns la condițiile locale. Sunt celule mari, fagocitar-active, cu diametru de 15-80 μm, formă neregulată, prezentând frecvent pseudopode filiforme. Nucleul apare sub formă de ou, incizat sau alungit, iar citoplasma este abundentă, de culoare albastru deschis, conținând granule și vacuole.

SERIA LIMFO-PLASMOCITARĂ

1.LIMFOCITELE

Sunt celule sferice și/sau ovale, cu un diametru mediu de 8-12μm, fiind reprezentate de două tipuri morfologice: limfocite mici, cu diametrul de 6-9μm (majoritatea) și limfocite mari, cu diametrul de 9-15 μm (sub 2% din total).

Pe frotiurile colorate Giemsa, aceste celule prezintă un nucleu reniform sau oval, colorat în roșu intens, cu blocuri dense de cromatină, ce ocupă aproximativ 90% din suprafața celulei; citoplasma, redusă, este dispusă ca o centură îngustă de culoare albastru deschis. Nucleolii nu se evidențiază la colorația Giemsa , dar se observă la colorația cu verde pyronin-metil. Citoplasma conține uneori granulații azurofile, vacuole clare, cantități variabile de glicogen, enzime de tipul fosforilazei, hidrolazelor acide, nucleazei și enzimelor mitocondriale.

Limfocitele T sunt responsabile de reacțiile citotoxice mediate celular și de hipersensibilitatea de tip întârziat; ele produc limfokine, substanțe ce reglează producția de imunoglobuline de către celulele B. *Limfocitele B* concentrează și prezintă antigenele către celulele T, fiind precursorii plasmocitelor secretoare de imunoglobuline.

Utilizând anticorpi monoclonali, au putut fi clasificate subseturile limfocitare ce permit identificarea precisă a antigenelor de suprafață. Anticorpii monoclonali cu reactivitate similară au o denumire comună, "CD" (clustere de diferențiere) , iar antigenele corespunzătoare lor au fost notate cu cifre (de exemplu CD4, pentru limfocitele T helper)

2.Plasmocitele

Sunt identificate în colorația Giemsa pe baza citoplasmei bazofile și a nucleului excentric. Plasmocitul matur tipic este rotund sau oval, cu un diametru de 9-20μm și un nucleu de 8,5 μm. Cromatina nucleară este bazofilă, datorită ribonucleoproteinei pe care o conține.

Plasmocitele reprezintă produsul final de diferențiere al limfocitelor B, fiind specializate în sinteza, asamblarea și secreția de imunoglobuline și având o rată scăzută de sinteză a ADN.

Pe suprafața acestor celule au putut fi, de asemenea, decelate antigene specifice, detectate prin intermediul anticorpilor monoclonali, cu ajutorul cărora poate fi stabilită cu exactitate etapa de maturare a celulei.

SERIA TROMBOCITARĂ

1.Megacariocitul (MCC)

Este cea mai mare celulă de la nivel medular, cu diametrul de 30-100μm, fiind astfel foarte ușor de recunoscut. MCC matur are un nucleu multilobat, în formă de coarne de cerb, rareori observându-se nucleoli. Citoplasma conține granule foarte fine și poate avea un contur imprecis.

Au fost definite stadii arbitrare (I-IV) de diferențiere și de maturare a MCC, de la megacarioblast (MCB) la MCC trombocitogen. Celulele mici, cu un nucleu incizat și o ploidie de 2 n sau 4 n, nu pot fi identificate morfologic ca aprținând liniei megacariocitare: ele sunt definite cu antiseruri specifice pentru antigene plachetare, cum ar fi Gp Ib/IIIa și factorul 4 plachetar, sau prin reacția pentru peroxidaza plachetară.

Nucleii trec prin diviziuni sincrone IIb/III, endomitoze, și suferă o lobulare accentuată, fără diviziunea citoplasmei, rezultând un nucleu poliploid care poate fi 4, 8, 16, 32, 64 sau chiar 128 n. Gradul de lobulare nu este în relație cu ploidia și poate continua și după ce a încetat sinteza ADN. Ploidia unui MCC poate fi stabilită doar prin numărătoarea cromozomilor, sau prin cantitatea de ADN nuclear. Mărimea celulelor normale corelează cu ploidia lor, celulele cu ploidie joasă fiind mai mici decât cele cu ploidie înaltă.

Maturarea citoplasmei denotă achiziția de granule citoplasmatice, vezicule și membrane de demarcație.

Sistemul membranar format din membranele de demarcație și cele de suprafață au un rol major în trombocitopoieză.

2.Trombocitul

Reprezintă un mic fragment de citoplasmă, derivat din MCC, are formă de disc, axul său lung măsurând 1,5-3,5 μm. Rolul său în hemostază,

în special abilitatea de a adera la suprafețe străine sau endogene alterate, ca și capacitatea de agregare (cu alte trombocite), poate fi atribuit unor proprietăți unice ale suprafeței proprii. Din punct de vedere morfologic, trei caracteristici disting suprafața trombocitelor de cea a altor celule: (1) un înveliș gros proteoglucidic, (2) abilitatea de a forma punți fibrilare între membranele trombocitare și (3) distribuția particulelor intramembranare, diferită de cele ale oricărei alte celule.

Invelișul trombocitelor are o grosime de 150-200 nm, este bogat în mucopolizaharide și contribuie, cu diverse substanțe, la formarea punților între trombocitele agregate și între trombocite și fibrele de colagen. Membrana triliniară , ce nu pare să fie diferită de a altor celule, conține glicoproteine specifice cu rol în funcția plachetelor, cum sunt Gp Ib, IIa/IIIb, Gp V și variați receptori.

Granulele sunt cele mai remarcabile organite ale trombocitelor, putând fi observate în microscopia optică. Astăzi mai sunt recunoscute ca atare doar granulele α; cele denumite β, constau din mitocondrii, Υ din vacuole și vezicule, δ, din siderosomi , iar ε, din depozite de glicogen. *Granulele α* conțin factor 4 plachetar, β tromboglobulină, fibrinogen, fibronectină, trombospondină, factor de creștere derivat din plachete și factor von Willebrand.

Un organit specific trombocitelor este *sistemul tubular dens* (STD), caracterizat prin conținutul său într-o izoenzimă a peroxidazei, considerată a fi, de asemenea, specifică plachetelor. Rolul STD în funcție plachetară nu este pe deplin elucidat, dar se pare că este locul sintezei prostaglandinelor.

In imediata vecinătate a granulelor sunt localizați *microtubulii* constituenți ai citoscheletului, care, se pare, mențin forma asimetrică a trombocitelor. Analiza acestor microtubuli a arătat că sunt formați din "trombostenină", o proteină ce conține aproape 15% din totalul proteinelor plachetare.

VALORI NORMALE IN HEMATOLOGIE

Test	Barbaţi	
	UC*	SI**
Hemoglobină	13-17 g/dl	130-170 g/l
Hematocrit	40-52%	0,40-0,52 (1/1)
Eritrocite	4,4-6x10^6/mm^3	4,4-6x10^{12}/l
Leucocite	3,8-10,6x 10^3/mm^3	3,8-10,6x10^9/l
Trombocite	150-440 x10^3/mm^3	150-440x10^9/mm^3
Reticulocite	0,2-2%	0,002-0,02
(nr.absolut)	20.000-100.000/mm^3	20-100x10^9/l
VSH	0-10mm/oră	0-10mm/oră
	Femei	
	UC*	SI**
Hemoglobină	12-16 g/dl	120-160 g/l
Hematocrit	35-47%	0,35-0,47 (1/1)
Eritrocite	3,8-5,2-6x10^6/mm^3	3,8-5,2x10^{12}/l
Leucocite	3,6-11x 10^9/mm^3	3,6-11x10^9/l
Trombocite	150-440 x10^3/mm^3	150-440x10^9/mm^3
Reticulocite	0,2-4%	0,002-0,02
(nr.absolut)	20.000-100.000/mm^3	20-100x10^9/l
VSH	0-20mm/oră	0-20mm/oră

Indici eritrocitari

Indice	Valoare medie	Limite
Volum eritrocitar mediu (VEM)	91μ^3.	82-101 μ^3.
Hemoglobina eritrocitară medie (HEM)	31x10^{-6} μg/celulă	27-34x10^{-6}μg/celulă
Concentraţia medie de hemoglobină eritrocitară (CHEM)	34%	32-36%

Fier plasmatic şi cupru

Test	Barbaţi	
	UC*	SI**
Sideremie	70-120 Υ%	12,7-21,7 μmol/l
Capacitate totală de Legare a fierului (CTLF)	300-500 μg/mm^3.	30-50 μmol/l
Feritină	20-250-x10^{-3}μg/ml	20-250 μmol/l
Saturare a transferinei	20-50%	
Cupremie	81-147μg/mm^3.	13-23 μmol/l
Test	Femei	
	UC*	SI**

* UC = unităţi convenţionale
** SI = sistem internaţional

Folat seric şi vitamina B12

Determinare	Medie	Limite
Vitamina B_{12}(µg/dl)	0,45	0,16-1
Folat seric (µg/dl)	0,81	0,3-0,25
Folat eritrocitar (µg/dl)	0,274	0,1-0,6
Metilmalonat urinar (mg/zi)		până la 9
Formiminoglutamat urinar (mg/zi)	-	1-17
Hemoglobina A_2	-	1,5-3,5%
Hemoglobina F	-	sub 2%

Test Schilling

Doză de vitamina B_{12} administrată oral (µC)	Excreţie de vitamină B_{12} (%)	
	24 h	48 h
0,5	16(26-40)	37(21-48)
1,0	22(11-39)	29(14-46)
2,0	11(11-34)	17(11-34)

Teste de evaluare a distrucţiei de hemoglobină

Determinare	Limite
Bilirubina totală (mg/dl)	0,5-1,0
Bilirubina directă (mg/dl)	0,01-0,10
Urobilinogen urinar (unităţi Ehrlich /24 H)	0,1-1,5
Fier urinar (mg / zi)	0,1

Rezistenţa globulară osmotică

Clorură de sodiu (concentraţie în g/dl)	% Hemoliză	
	Înainte de incubare	După incubare
0,85	0	0
0,75	0	0-2
0,65	0	0-19
0,60	0	0-40
0,55	0	5-70
0,50	0-5	36-88
0,45	0-45	54-96
0,40	90-90	65-100
0,35	90-99	65-100
0,30	97-100	80-100
0,20	100	91-100
0,10	100	100

Formulă leucocitară

Celule	%		Nr.absolut/mm^3	
	medie	limite	medie	limite
Neutrofile nesegmentate	3,1	2-4	300	120-480
Neutrofile segmentate	59	45,4-73	4000	1300-3500
Eozinofile	2	0,0-4,4	130	0-300
Bazofile	0,7	0,2-1,2	50	10-90
Limfocite	36	25-50	2400	1200-3500
Monocite	5,5	2-8	370	120-620

Medulograma normală

Celulă	Valoare medie	Limite
Seria neutrofilă(totală)	53,6	33-74
Mieloblaşti	0,9	0,1-1,7
Promielocite	3,5	2-4,7
Mielocite	12,7	8,5-17
Metamielocite	16	7-24,5
Nesegmentate	12,4	9,5-15,5
Segmentate	7,4	4-11
Seria eozinofilă(totală)	3	1-5
Mielocite	0,8	0,2-0,4
Metamielocite	1,2	0,2-2
Nesegmentate	1	0-3
Segmentate	0,5	0-1
Bazofile şi mastocite	0,1	0-0,2
Seria eritrocitară(total)	25,6	15-36
Pronormoblaşti	0,6	0,1-1
E.bl Bazofili	1,4	0,4-2,4
E.bl Policromatofili	21,6	13-30
E.bl Ortocromatofili	2	0,3-3,7
Limfocite	16	8,6-24
Plasmocite	1,3	0-3,5
Monocite	0,3	0-0,6
Megacariocite	0,1	0-0,4
Celule reticulare	0,3	0-0,8
Raport G:E	2,3	1-3,5

HEMATOPOIEZA (HP)

DEFINIȚIA

HP este capacitatea organelor hematoformatoare ale organismului de a asigura regenerarea celulelor sanguine normale, care formează conținutul compartimentului celular al sângelui periferic.

ETAPELE HP

1. HP embrio-fetală

Incepând cu ziua 14 de gestație, mezenchimul insulelor sanguine ale sacului vitelin începe să se diferențieze în eritroblaști megaloblastici primitivi. Eritropoieza intravasculară de la nivelul *sacului vitelin* persistă timp de două luni. Spre sfârșitul primului trimestru, *ficatul* devine situsul major al HP. Granulopoieza și trombocitopoieza încep pe parcursul perioadei hepatice. Producția de limfocite și monocite este evidentă din luna a cincea când s-au format *ganglioni limfatici și timusul.*

Măduva osoasă devine organul principal al hematopoiezei începând cu ultimul trimestru de sarcină, deși ficatul continuă să producă unele celule sanguine până la sfârșitul primei săptămâni de existență. Din săptămâna 30 toate cavitățile medulare conțin țesut hemato-formator hipercelular. In viața postnatală activitatea hematopoietică se retrage din oasele lungi spre scheletul trunchiului iar celularitatea medulară diminuează.

Ficatul este cea mai importantă sursă de reglare a eritropoiezei pe parcursul dezvoltării fetale. Eritropoietina poate fi detectată pe parcursul ultimului trimestru de gestație.

Dezvoltarea sistemului granulocitic este întârziată față de dezvoltarea eritroidă, numărul de neutrofile stocate în măduvă fiind mult mai scăzut decât la adult, ceea ce contribuie la sensibilitatea neobișnuită a nou-născuților față de infecțiile bacteriene.

Ca şi la elementele figurate ale sângelui, factorii de coagulare sunt mai degrabă de origine fetală decât maternă. Deficitele congenitale de factori I, VIII şi IX sunt diagnosticate de la naştere în ciuda nivelelor materne normale ale procoagulantului.

2. HP la adult

Principalul sediu al HP la adult este *măduva osoasă*. Structural, măduva este împărţită într-un spaţiu extravascular, care este sediul HP şi un spaţiu intravascular format dintr-o reţea de sinusuri. Un sistem format din adipocite, fibroblaşti, macrofage, vase sanguine şi o reţea de sinusuri asigură proliferarea, diferenţierea şi maturarea celulelor sângelui şi are un rol important în producerea unor factori care modulează proliferarea şi diferenţierea celulelor hematopoietice primitive.

Eliberarea celulelor din măduvă are loc prin fenestraţiile din celulele endoteliale ce tapetează sinusoidele.

In măduva osoasă se găsesc celule sanguine în stadii variate de dezvoltare, printre care şi unele celule primitive, care joacă rol de precursori pentru diferite linii celulare mature. Aceste celule precursoare provin dintr-o celulă comună, *celulă stem pluripotentă*, a cărei prezenţă a putut fi demonstrată prin faptul că după transplantare ea este capabilă de a forma noduli de regenerare hematopoietică în splina şoarecilor iradiaţi letal. Nodulii de regenerare, denumiţi şi *colonii,* prezintă şi diferenţiere multiliniară sau pluripotentă (eritroidă, mieloidă, megakariocitară) deci conţin celule care, ele însele, sunt capabile să constituie noi colonii multiliniare (autoreînoire). S-a demonstrat că aceste colonii au origine clonală, (adică derivă de la câte o singură celulă), denumită CFU-S (unităţi formatoare de colonii în splină).

Prin urmare, celula stem pluripotentă este definită ca o celulă care are capacitatea de autoreînoire şi potenţial de a se diferenţia, dând naştere la descendenţi (precursori), din care rezultă apoi tipurile celulare mature, înalt specializate.

Descendenţii celulei stem pluripotente variază în potenţialul de diferenţiere, astfel:

– o varietate de celule progenitoare unipotente care dezvoltă celule mature ale unei singure linii celulare cum ar fi CFU-E (progenitori eritroizi);

– *celule progenitoare tripotente* cum ar fi celulele formatoare de colonii granulomonocitare (CFU-GM), ce produc neutrofile, macrofage şi osteoclaste;

– *celule formatoare de colonii mixte (CF-MIX),* ce pot prolifera, se pot diferenția și dezvolta spre celule mature ale diferitelor linii mieloide, dar nu în limfocite;

-celule primitive, multipotente formatoare de colonii granulocitare, eritroide, macrofagice și monocitare (CFU-GEMM).

3. REGLAREA HP

Restricția progresivă a potențialului de diferențiere al diverșilor descendenți ai celulei stem pluripotente se însoțește de o amplificare enormă a numărului acestora.

Prin urmare , trebuie să existe mecanisme de reglare ale celulelor stem, cele mai importante pentru HP, care să adapteze gradul lor de reînoire în raport cu necesitățile periferice.

Studii efectuate prin cultivarea celulelor mieloide in vitro, au permis descoperirea unor factori absolut esențiali pentru menținerea variabilității celulelor stem hematoformatoare, denumiți *factori de creștere* hematopoietici (Tab Nr. 1).

Tabelul 1. Factori de creștere hematopoietici și unele caracteristici

Factor	Elemente stimulate	Sursa
CSF-1 (M-CSF	Monocite	Celule endoteliale monocite, fibroblaști
GM-CSF	Toate granulocitele, megacariocitele, eritrocitele, celulele stem, blaști leucemici	Limfocite T, celule endoteliale
IL-3	Granulocite, celule eritroide, progenitori multipotenți, blaști leucemici	Limfocite T
G-CSF	Idem	Celule endoteliale, placentă, monocite
IL-4	Limfocite B, T	Limfocite T
IL-5	Limfocite B, CFU-EO	Limfocite T
IL-6	Limfocite B, T, CFU - GEMM, CFU - GM, BFU-E, macrofage, celule neurale,hepatocite	Fibroblaști, leucocite, celule epiteliale
IL-7	Limfocite B	Limfocite T
IL-8	Limfocite T, neutrofile	Limfocite T
IL-9	BFU-E, CFU-GEMM	Limfocite T
IL-11	Limfocite B, T, CFU-GEMM	Macrofage
Epo	CFU-E, BFU-e	Rinichi, ficat
Ligand ckit (factor pentru celule stem)	Progenitori primitivi (CFU-GEMM. BFU-E)	neidentificat

Aceştia sunt de natură glicoproteică şi, deoarece sub acţiunea lor se dezvoltă pe medii de cultură colonii hematopoietice provenite de la o singură celulă, se foloseşte şi termenul general de *factori stimulatori ai coloniilor* (FSC sau CSF).

Acţiunea lor este specifică, selectivă şi sinergică. Unii dintre FSC au acţiune asupra celulei stem multipotente, în timp ce alţii îşi exercită acţiunea pe precursori mai maturi, sau chiar asupra celulelor mature.

Pe lângă *factorii de creştere* produşi de celulele stromale şi de linia mieloidă ce poartă cum am specificat, numele de factori stimulatori ai coloniilor (CSF), mai există şi alţii ce provin din sistemul imunitar şi care sunt, de fapt, interleukine (IL).

În afara factorilor stimulatori în hematopoieză sunt implicaţi şi *factori inhibitori* ce menţin sub control capacitatea de proliferare nelimitată a celulelor stem pluripotente.

Iniţial au fost consideraţi ca fiind solubili (chalone), dar astăzi se ştie că sunt localizaţi pe membrana celulelor stromale cu care celulele hematopoietice în curs de maturare menţin un contact permanent. Aceste semnale negative sunt transmise prin intermediul aşa-numitelor molecule de adeziune, cu structură moleculară asemănătoare imunoglobulinelor, implicate şi în diapedeza celulelor de origine hematopoietică.

Celule stromale asigură un micromediu propice dezvoltării sistemului hematopoietic.

ERITROPOIEZA

Întregul proces prin care eritrocitele (E) sunt produse în măduva osoasă este denumit *eritropoieză*. Acesta implică o mare varietate şi un număr mare de celule aflate în diferite stadii de maturaţie, începând cu progenitorul orientat spre diferenţiere eritroidă (BFU-E) şi sfârşind cu eritrocitul matur. Întreaga masă a celulelor eritroide a fost denumită *eritron*, un concept ce accentuează *unitatea funcţională* a eritrocitelor cu precursorii lor medulari morfologic-sesizabili şi cu progenitorii acestora (definiţi funcţional).

Progenitorii eritroizi

La nivel medular, eritroblaştii provin din celule eritroide mai imature, ce proliferează şi se diferenţiază, denumite *progenitori eritroizi*, ce nu pot fi identificate morfologic, dar sunt detectabile funcţional prin capacitatea lor de a forma in vitro colonii de eritroblaşti.

Se cunosc cel puțin doi progenitori eritroizi: CFU-E(colony forming unit-erithroid) și BFU-E (burst forming unit-erithroid). Sub influența eritropoietinei (Epo) ei pot crește în mediu de cultură și dau naștere la colonii de eritroblaști ce conțin hemoglobină.

Precursorii eritroizi

Sunt reprezentați la nivel medular de *proeritroblast*, care este precursorul eritrocitar cel mai puțin matur ce poate fi recunoscut morfologic, urmat, în ordinea maturării, *de eritroblastul bazofil, policromatofil, ortocromatofil*, care sunt identificați în funcție de dimensiuni și de conținutul în hemoglobină.

Reticulocitul este elementul eritroid imatur, expulzat în circulație, ce conține, încă, un rest de nucleu și se maturizează în sângele periferic în 24-48 ore.

Eritrocitul matur este anucleat, cu formă caracteristică și citoplasmă oxifilă fiind una din celulele umane cel mai înalt specializată și având funcția de a media schimbul de gaze respiratorii (oxigen și bioxid de carbon), între sânge și țesuturi.

Fundamentală în acest proces este proteina de transport a oxigenului, *hemoglobina* (Hb), constituentul major al citoplasmei eritrocitare, reprezentând aproximativ 90% din greutatea uscată a celulei mature. Hemoglobina este un tetramer constituit din 2 perechi de lanțuri peptidice, fiecărui lanț fiindu-i atașată o grupare prostetică, *hem*, și o porțiune proteică denumită *globină*. Hemul este alcătuit dintr-un atom central de fier, care printr-o pereche de electroni liberi leagă molecula de oxigen pentru transport.

Reglarea eritropoiezei se realizează printr-un mecanism ce menține eritronul în limite normale fiziologice și mediază răspunsul la o varietate de situații normale și anormale. Acest sistem de control operează de următoarea manieră: scăderea concentrației hemoglobinei din sânge duce la modificări ale presiunii oxigenului tisular(în teritoriul renal). Ca răspuns la hipoxie rinichiul secretă Epo, hormon ce induce diferențierea celulelor progenitoare eritroide spre pronormoblaști, creșterea producției eritrocitare și creștere consecutivă a mărimii eritronului și, în final, a nivelului tisular de oxigen.

GRANULOCITOPOIEZA

Seria granulocitară cuprinde neutrofilele, eozinofilele şi bazofilele circulante precum şi precursorii lor medulari.

Neutrofilele prolifercază şi se maturează în măduvă. Proliferarea , constând din cinci diviziuni , are loc doar pe parcursul primelor trei stadii de maturaţie (mieloblast, promielocit şi mielocit); ultimele trei nu mai sunt capabile de mitoză şi intră într-un compartiment medular de stocare. De aici ele sunt eliberate în sânge unde circulă câteva ore înainte de a pătrunde în ţesuturi. Stadiile târzii de maturaţie ale neutrofilelor (metamielocitul, neutrofilul nesegmentat şi neutrofilul matur segmentat) sunt nesecretorii , putând fi identificate pe baza morfologiei nucleare, a prezenţei unor populaţii mixte de granule şi acumularea unor particule de glicogen.

Citoplasma neutrofilelor este specializată pentru înglobarea şi metabolizarea de particule şi conţine o matrice înalt specializată, granule (care la rândul lor conţin proteine bactericide) , enzime proteolitice şi câteva mitocondrii. La suprafaţa neutrofilelor sunt prezenţi receptori pentru opsonine, pentru factori de creştere (G-CSF şi GM-CSF) precum şi complexe CD11/CD8 care sunt importante în capacitatea lor de aderenţă.

Reglarea neutrofilopoiezei se realizează prin intermediul a trei factori de stimulare a coloniilor (CSF): G-CSF care stimulează producţia de neutrofile, GM-CSF ce creşte producţia de neutrofile şi monocite şi IL-3 care acţionează precoce în hematopoieză, la nivelul celulelor stem multipotente. *Eozinofilele* iau naştere în măduvă, diferenţierea şi maturarea lor având loc printr-un proces asemănător neutrofilelor.

Eozinofilele mature sunt stocate câteva zile în măduvă, apoi trec în sânge pentru 3-8 ore, după care migrează în ţesuturi, unde se cantonează preferenţial la nivelul dermului, aparatului respirator şi tractului gastro-intestinal.

Numărul normal de eozinofile este menţinut de o *eozinopoietină*, şi, de asemenea, de stimulatori de formare a coloniilor, cum este factorul activator al eozinofilelor (FAE) derivat din celulele mononucleare.

Bazofilele şi mastocitele sunt celule granulocitare cu rol în reacţiile de hipersensibilitate imediată. In ciuda unor similarităţi biochimice şi funcţionale, ele nu sunt identice. Bazofilele au un precursor comun cu alte granulocite şi monocite, au o durată de viaţă scurtă, sunt cele mai rare celule sanguine şi păstrează caracteristici granulocitare chiar şi după ce au migrat în ţesuturi. Mastocitele au o durată de viaţă lungă şi sunt cantonate în mod

normal în țesutul conjunctiv, în apropierea suprafețelor epiteliale și în jurul vaselor sanguine. Cu toate că nu se cunoaște precis ontogenia mastocitelor umane, se pare că derivă din progenitori hematopietici.

MONOCITE ȘI MACROFAGE

Sistemul mononuclear fagocitar, cunoscut și sub denumirea de sistem reticuloendotelial (SRE), este compus din monocite , macrofage și precursorii lor. Celulele acestui sistem au în comun originea , morfologia și funcțiile , și se pare că iau naștere în măduva osoasă din progenitori orientați spre producția monocito-macrofagică. Proliferarea celulară medulară este controlată de diverși factori de creștere ce pot determina dezvoltarea de colonii compuse numai din granulocite (CSF-G), numai din monocite (CSF-M), atât granulocite cât și macrofage (CSF-GM) sau, în fine, din granulocite, macrofage, eritroblaști,megacariocite, mastocite și celule stem (MULTI-CSF). Toți aceștia sunt sintetizați de către țesuturi fetale, limfocite și fibroblaști ; CSF pentru macrofage induc proliferarea și diferențierea atât a celulelor hematopoietice primitive cât și a monoblaștilor, promonocitelor și monocitelor mature, acționând prin intermediul receptorilor specifici de pe suprafața lor. Receptorii pentru M-CSF sunt prezenți doar pe celulele sistemului mononuclear fagocitar, monocitele având aproximativ 3000 receptori/celulă și macrofagele alveolare în jurul a 16.000 receptori/celulă.

La nivel tisular monocitele , sub acțiunea unor stimuli solubili, se diferențiază pentru a deveni macrofage tisulare cu morfologie și funcții caracteristice.

Celulele sistemului monocito-macrofagic au funcții importante în organism, incluzând: a) îndepărtarea celulelor moarte, senescente, străine sau alterate și a particulelor străine; b) reglarea funcțiilor altor celule; c)procesarea și prezentarea de antigene în reacțiile imune,; d) participarea la variate reacții inflamatorii și e) distrugerea de microbi și celule tumorale.

LIMFOCITOPOIEZA

Limfocitopoieza la făt este prezentă la nivelul plexurilor limfatice începând cu săptămâna 9, în ganglionii limfatici din săptămâna 11, iar în ficat începând cu săptămâna 13 de gestație. La adult, organele limfatice primare sunt măduva și timusul, ce produc continuu celule imature, în curs de diferențiere, printr-un proces de limfoproliferare independent de prezența antigenelor. Celulele produse de măduvă și timus migrează spre ariile

limfopoietice secundare: ganglioni, splină, ficat, plăci Peyer, unde se continuă limfocitopoieza.

Proliferarea celulară în țesuturile periferice este însă rezultatul stimulării antigen-specifice. În măduvă, celulele stem pluripotente primare produc celule progenitoare secundare (pre-B), care dau naștere la progenitori imunocompetenți (B imatur) ce vor trece în limfocit B sau T. Precursorii limfocitului B vor migra în țesuturile limfoide periferice, unde, o parte din ei vor întâlni antigene și vor fi stimulați să diferențieze în plasmocite secretoare de imunoglobuline (S-Ig). Ontogenia celulei B parcurge deci etapele: celulă stem → celulă pre-B → celulă B imatură → celulă B matură→

– celulă B cu memorie

– celulă plasmocitară (IgA, IgG, IgM, IgE)

Precursorii limfocitului T colonizează timusul în cea de-a VII-a săptămână de gestație; aici suferă un proces de complex de dezvoltare și migrează în periferie ca limfocite T mature imunocompetente (tab 2). In timus celulele proliferează fără prezența unor antigene strine. Ulterior timocitele ce reacționează cu antigenele proprii sunt eliminate.

Tabel nr.2. Diferențierea T celulară

Stadii		Localizare	Fenotip
T I M U S	I.protimocite	timus (subcapsular)	CD_{2+}, T_{10+}, CD_{7+}, TdT+
	II.timocite comune	timus (cortex)	CD_{1+}, CD_{2+}, CD_{4+}, CD_{5+}, CD_{7+}, CD_{8+}, T_{10+}, TdT+, PNA+
	III.timocite mature	timus (medulară)	CD_{2+}, CD_{3+}, CD_{4+}, CD_{5+}, CD_{8+}, T_{10+},
	IV.LT periferice (helper)	sânge	CD_{2+}, CD_{3+}, CD_{4+}, CD_{5+}, MHC clasa I+
	IV.LT periferice (supresor)		CD_{2+}, CD_{3+}, CD_{5+}, CD_{8+}, MHC clasa I+

TROMBOCITOPOIEZA

Trombocitele sunt fragmente anucleate ale citoplasmei megacariocitelor (MCC), sistemul megacariocite – trombocite fiind unic la mamifere.

MCC sunt celule aflate în stadiu final de maturaţie, ce nu se divid, eliberează trombocite şi derivă din progenitori cu capacitate de proliferare. Progenitorii sunt reprezentaţi de celule neorientate în diferenţiere, mai precis CFU-GEMM (sau CFU-MIX), ce dau naştere la celule granulocitare, eritroide, megacariocitare şi mastocitare.

Din progenitorii neorientaţi (multipotenţi) iau naştere, sub acţiunea oncogenei mpl înalt exprimate, progenitorii orientaţi spre diferenţierea în MCC. Cel mai precoce progenitor orientat este BFU-Mega (burst forming unit-megakaryocyte), care, pe medii de cultură, dă naştere la colonii formate din aproximativ 12 MCC şi, spre deosebire de BFU-mega, exprimă pe suprafaţa sa antigene HLA-DR. CFU-Mega este capabil de proliferare dar nu şi de endomitoză, caracteristică numai a *precursorilor* MCC. Primul din această serie este *promegacarioblastul* (Pro-MCB), o celulă mică, de tranziţie, de mărimea şi morfologia eritrocitelor, care este capabilă de maturaţie în MCC tipice şi nu formează colonii în cultură; el conţine peroxidază plachetară, primul marker de maturaţie plachetară exprimat.

In cursul procesului de diferenţiere megacariocitară mitoza se întrerupe şi iniţiază un proces neobişnuit de poliploidizare sau endoreduplicare, asociat morfologic cu disoluţia membranei nucleare şi formarea unui fus mitotic multipolar. Este stadiul de *megacarioblast* (MCB), cea mai mare celulă din măduva osoasă, care parcurge 2-5 etape de endoreduplicare, ajungând ca ADN-ul său să posede de 32-64 ori conţinutul setului haploid de cromozomi (32N-64N, unde N reprezintă setul haploid de cromozomi).

O dată cu oprirea poliploidizării (care poate interveni la 8, 16, 32 sau 64N) se dezvoltă ultimele etape din trombocitopoieză şi anume *promegacariocitul* (Pro-MCC) şi *megacariocitul matur* care va elibera *trombocitele.* Pe parcursul acestor stadii se produce maturarea finală, cu creşterea în volum a citoplasmei pe seama sintezei masive de constituenţi plachetari. MCC matur formează expansiuni citoplasmatice, care pătrund în spaţiile sinusoidale, unde se detaşează de restul celulei, se rup şi eliberează trombocite, nucleul MCC fiind apoi fagocitat de către macrofage.

Reglarea trombocitopoiezei se realizează atât la nivelul celulelor stem cât şi la cel al progenitorilor primari, pe de o parte, precum şi în etapa

diferențierii terminale, ca răspuns la depleția de trombocite mature, circulante, pe de altă parte.

Stimulii ce acționează la nivelul celulelor stem și al progenitorilor induc formarea de colonii megacariocitare.

ANEMIILE (A)

DEFINITIA

Anemiile (A) sunt boli ale eritrocitului (E) care constau în scăderea hemoglobinei (Hb) sub 12g% la femei, sub 13g% la bărbaţi (criteriul principal), al hematocritului (Ht) şi al numărului de hematii (H) în sângele periferic.

In tabel sunt prezentate valorile normale ale parametrilor eritrocitari

Parametrii eritrocitari normali

Vârsta	Nr.E. (mil/mm^3)	HB (g%)	VEM (μ^3)	HEM (pg)	CHEM (%)	DEM (μ)
Femei	3,8-5,2	14±2	82 - 101	27-34	34± 2	7,5± 0,3
Bărbaţi	4,4-6	15± 2	82 - 101	27 - 34	34 ±2	7,5±2

VEM – volum eritrocitar mediu; HEM=cantitate medie de Hb/E
CHEM = concentraţia medie a Hb/E; DEM = diametru mediu al E.

Modificările Hb şi Ht pot apărea uneori şi ca rezultat al fluctuaţiei volumului plasmatic: reducerea acestuia (policitemia) determină o falsă creştere a Ht, iar creşterea (sarcină, insuficienţă cardiacă) produce o falsă anemie.

După hemoragii importante, anemia devine evidentă la un interval de câteva zile, atunci când volumul plasmatic se normalizează.

ETIOPATOGENIA

Prezentăm o clasificare în funcție de mecanismul patogenic.

I.Anemii posthemoragice		a. posthemoragică acută a. posthemoragică cronică	
II.A prin scăderea producției de E sau Hb		Scăderea producției de Hb	a.feriprivă a.din boli cronice a.sideroblastică a.cu răspuns la piridoxină
		Scăderea producției de E	a.aplastică (hipoplastică) mieloftizie (metastaze etc).
III.A prin distrucție eritrocitară excesivă (hemolitice)	Defect intra-eritro-citar	Defecte membranare	*Boli congenitale* 1.sferocitoză ereditară 2.eliptocitoză ereditară 3.stomatocitoză ereditară 4.poichilocitoză ereditară *Boli dobândite* 1.hemoglobinuria paroxistică nocturnă
		Hemoglobino-patii	1.siclemie 2.hemoglobinoză 3.talasemii 4.Hb instabile
		Anomalii enzimatice	1.Deficit de G-6-P-D 2.deficit de piruvat-kinază 3.Deficit de 5'-pirimidin-nucleotidază
		Mediat imunologic	*1.Prin autoanticorpi*: a) la cald -idiopatică -asociată limfoamelor -asociată cu lupus eritematos sistemic -asociată tumorilor *b)la rece* -b.aglutininelor la rece (infecție cu mycoplasme) -hemoglobinuria paroxistică la rece *2.Prin izoaglutinine*: -accidente transfuzionale: boala hemolitică a nou-născutului *3.Mecanism alergic* -medicamente -infecții

		Neimun	1.Agenți fizici: arsuri 2.Traumatici: -valvule artificiale -sindrom hemolitic uremic 3.Chimici: -fenacetină -benzen 4.Toxici: veninuri 5.Hipersplenism

TABLOUL CLINIC

La debut, pacienții cu A pot fi asimptomatici, deoarece scăderea foarte lentă a Hb permite intervenția eficientă a mecanismelor compensatorii ce estompează simptomatologia. Dacă aceste stări se instalează rapid, mai ales la vârstnici, manifestările clinice sunt zgomotoase.

Simptomatologia funcțională și selectivă este nespecifică: fatigabilitate, cefalee, vertij, dispnee,angină de efort, claudicație intermitentă, palpitații.

Examenul fizic relevă fie *semne nespecifice*: paloare, tahicardie, suflu sistolic, insuficiență cardiacă, stare de șoc (în hemolize acute, hemoragii mari etc), fie *specifice*: koilonichie, icter, deformări osoase, ulcere gambiere etc.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

I. Necesare diagnosticului de anemie și de tip morfologic

1.Hemograma

Reprezintă prima și cea mai importantă investigație necesară diagnosticului pozitiv. Ea cuprinde: Hb, Ht, numărul de eritrocitre, indicii eritrocitari ale căror formule de calcul le redăm mai jos și examenul frotiului sanguin:

$$- VEM(\mu^3) = \frac{Ht(\%)}{E(mil/mm^3)} x10; \quad - HEM(pg) = \frac{Hb(g\%)}{E(mil/mm^3)} x10;$$

$$- CHEM(\%) = \frac{Hb(g\%)}{Ht\%} x10$$

Examinarea frotiului din sângele periferic colorat May-Grünwald-Giemsa este esențială pentru a evidenția:

- <u>*microcitoza*</u> (DEM sub 5 - 6μ), întâlnită mai ales în A hipocrome feriprive;
- <u>*macrocitoza*</u> (DEM peste 8-12μ) și megalocitoza (DEM peste 12μ), observată în special în A. megaloblastice;
- <u>*microsferocitoza*</u>, ovalocitoza, eliptocitoza, E cu corpi Heinz, carac-

teristice unor A hemolitice congenitale;

– *Eritrocite "în pintene"*, în boli hepatice;

– *Eritrocite "în seceră"*, în siclemie;

– *Eritrocite "în țintă"*, frecvente în hemoglobinopatii;

– *Eritrocite "în coif"*, (schizocite) în A hemolitice microangiopatice.

2.Numărătoarea reticulocitelor (normal 20.000 - 100.000/mm^3, adică 2 - 20% din totalul eritrocitelor).

Reticulocitoza este o măsură a productivității medulare a seriei roșii, reflectând fidel capacitatea regenerativă a sistemului hematopoietic pe linie eritrocitară.

II. Cu scop etiopatogenic

1.Sideremia este scăzută în A feriprive și în cele apărute în infecții cronice și este crescută în A hemolitice (de pildă, în talasemie)

2.Capacitatea totală de legare (fixare) a fierului (CTLF), crescută în anemia feripriva, sarcină, etc și scăzută în celelalte A hiposideremice (boli cronice, neoplazii).

3.Examenul măduvei osoase evidențiază defecte cantitative și calitative ale E, infiltrări neoplazice, granulomatoase, fibroze medulare.

Colorarea frotiului medular cu albastru de Prusia dă indicații asupra depozitelor de fier (colorația Perls) și asupra transferului acestuia din macrofage către eritroblaști.

Raportul granulo-eritrocitar scăzut reflectă o hiperplazie eritroidă (în hemolize, hemoragii) sau eritropoeză inefectivă (în anemia sideroblastică și megaloblastică). Raportul apare crescut în hipoplazia selectivă a seriei roșii.

Puncția medulară nu este indicată în toate tipurile de A ci, mai ales pentru diagnosticul A normocitare și hipocrome, atunci când natura lor nu a putut fi dovedită.

4.Determinarea bilirubinei (mai ales a celei indirecte), ce apare crescută în A hemolitice.

III.Explorări "țintite", în funcție de tipul A.

1.Anemiile hemolitice

-test Coombs

-dozarea enzimelor eritrocitare (G-6PD etc.);

-electroforeza HbF, HbA, HbA_2 etc., în talasemii și apariția unor Hb anormale calitativ (HbS, C,E), în hemoglobinoze;

-autohemoliza (în microsferocitoză).

2.Anemia prin insuficiența eritropoiezei: testul Schilling, determinarea

acidității sucului gastric, dozarea vitaminei B_{12}, a acidului folic, a factorului intrinsec, gastroscopie, biopsia medulară (în anemia megaloblastică), biopsia medulară (în pancitopenie), examenul genital, explorarea digestivă (în anemia feriprivă).

DIAGNOSTICUL ANEMIILOR

Se desfășoară pe etape după o logică bine stabilită (Fig.1).

Suspiciunea clinică(anamneza, examenul clinic)

↓

Confirmarea anemiei (dozarea Hb, ± Ht, ± nr.E)

↓

Tipul morfologic (CHEM, HEM, frotiul periferic)

- Hipocromă (CHEM < 30%, HEM < 27 pg)
  - Sideremie
    - ↓(< 80 Ɣ%) → a.hipocrome hiposideremice → CTLF
      - ↑ → a.feriprivă
      - ↓ → inflamații cronice colagenoze
    - ↑(>120 Ɣ%) → b.hipocrome hipersideremice → •a.sideroblastică • talasemii
- Normocromă (CHEM > 30%, HEM > 27 pg)
  - Reticulocitoză
    - < 20000/mmc (a.aregenerative)
      - Cauze evidente → • inflamatorie • insuficiență renală cronică • endocrină (insuficiență hipofizară insuficiență tiroidiană)
      - Fără cauze evidente → Mielogramă
    - >100.000/mmc (a.hiperregenerative)
      - Bilirubina indirectă ↑ a.hemolitice) → Test Coombs
        - + → a.hemolitice a.autoimune
        - - → a.neimune
      - a.posthemoragice
      - a.regenerative în curs de corectare după B12 acid folic)

Mielogramă:
- m.normală
- m.invadată metastaze etc
- m.aplazică + biopsie
- m.megaloblastică
- m.bogată sindroame mielodisplazice

ANEMIA FERIPRIVĂ (AF)

DEFINIȚIA

Anemia ferriprivă (AF) se defineşte ca o scădere a hemoglobinei (Hb), hematocritului (Ht) şi a numărului de eritrocite, produsă prin carenţă de fier (marţială).

ETIOLOGIA

Mecanismele carenței de fier

1.Creşterea necesarului de fier, necompensată prin aport corespunzător: perioada de creştere, sarcină, alăptare.

2.Pierderi cronice de cauză fiziologică, fără un aport suplimentar, la femei în perioada genitală activă (menoragii, sarcini multiple, avorturi repetate) sau *patologică* , cu sedii variate: *digestiv:* ulcer gastric şi duodenal, cancer gastric, hernie hiatală, gastrite hemoragice, cancere intestinale, colită hemoragică, boală hemoroidală etc,:*genito-urinare:* metroragii, litiază urinară, cancer renal, hematurie cronică de cauză nedefinită etc.

3.*Blocarea absorbției* în: parazitoze intestinale (lambliază, botriocefaloză); sindroame de malabsorbție – maldigestie de cauză gastrică, intestinală, pancreatică şi biliară.

4.Reducerea aportului de fier, datorată unei alimentații unilaterale la vegetarieni.

FIZIOPATOLOGIA

Scăderea fierului în organism, indiferent de cauzele ei, duce la tulburări fiziopatologice ce evoluează stadial.

Stadiul 1: pierderea de fier depăşeşte fierul de depozit medular, însă Hb şi fierul circulant rămân normale. Pe măsură ce fierul de depozit scade, apare o creştere compensatorie a transferinei, deci a CTLF-ului.

Stadiul 2: fierul devine insuficient măduvei eritroide şi, prin urmare, deşi CTLF creşte, concentrația serică a fierului scade, ceea ce determină o ineficiență progresivă a eritropoiezei. Până la un punct, Hb este încă normală.

Stadiul 3: este definit prin instalarea anemiei cu eritrocite şi indici aparent normali.

Stadiul 4. în care apare microcitoza şi imediat după ea hipocromia.

Stadiul 5: epuizarea fierului din țesuturi duce la apariția simptomelor și semnelor de carență marțială generalizată.

TABLOUL CLINIC

Dacă sindromul anemic se instalează treptat, mecanismele homeostatice ale organismului reușesc, până la un anumit punct , să facă față carenței, după care ele sunt depășite și apar primele simptome din partea organelor ce suferă cel mai repede prin lipsa oxigenării: sistemul nervos central (SNC), organele de simț și cordul. Aceste semne sunt: cefalee matinală, astenie, fatigabilitate, scădere a capacității intelectuale, tulburări de vedere (fosfene), tulburări de auz (acufene) palpitații, tahicardie, hipotensiune arterială. Iar uneori, dureri de tip anginos.

Examenul clinic remarcă paloare tegumentară și mucoasă cu tentă albă și multiple tulburări la nivelul fanerelor: păr și unghii friabile, acestea din urmă putând lua aspect de platonichie (unghii plate) sau koilonichie (unghii concave.

Examenul tubului digestiv pune în evidență ragade comisurale, limbă roșie, hipertrofia papilelor linguale ce induc modificări ale gustului, parestezii (sindromul Plummer-Vinson); faringită sideroprivă, gastrită atrofică cu hipoclorhidrie, tulburări intestinale de tipul unei enterocolopatii cronice etc. Dacă sideropenia este foarte gravă și se prelungește în timp pot apare fenomene semnificative din partea SNC, de tipul migrenelor și a tulburărilor psihice diverse.

EXPLORĂRI PARACLINICE

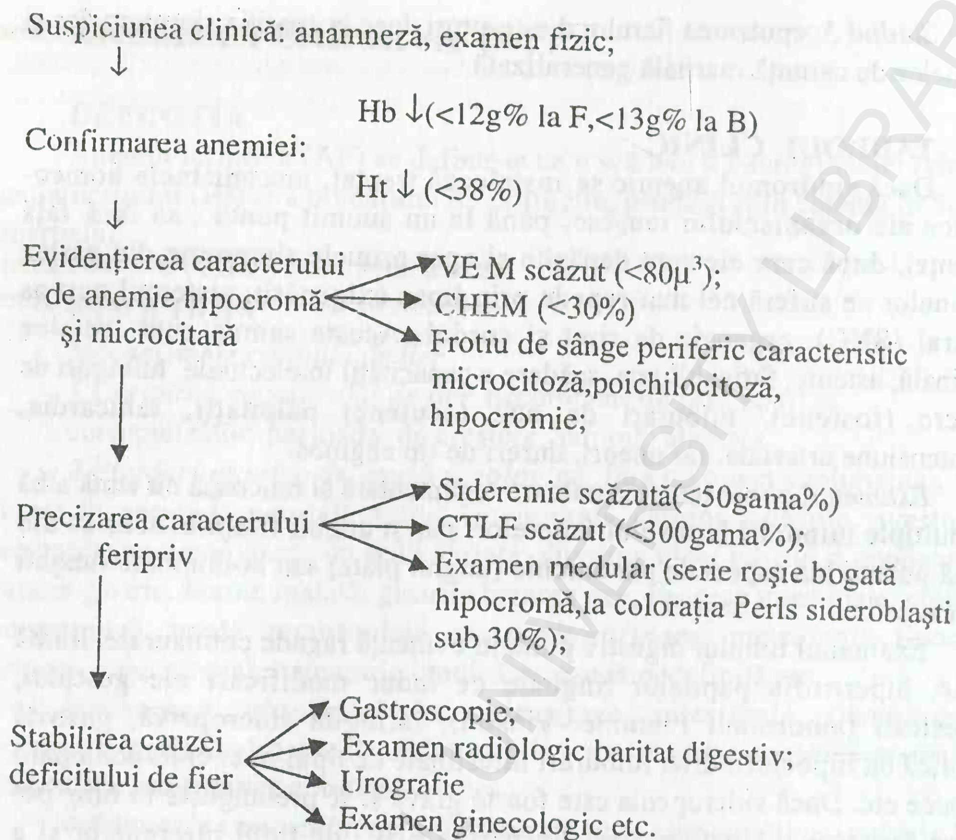
Sunt deosebit de sugestive: determinarea Hb, Ht, a constantelor eritrocitare, examenul frotiului de sânge periferic și medular, evaluarea fierului de depozit și a sideremiei, CTLF.

La acestea se adaugă explorările ce vizează sediul hemoragiilor.

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul pozitiv.

Parcurge mai multe etape :



Etapele diagnosticului AF

Diagnosticul diferenţial:

A.F., ca anemie hipocromă şi microcitară trebuie diferenţiată de alte anemii de acest tip din inflamaţiile cronice, din talasemie, anemie sideroblastică.

Diferenţierea anemiilor hipocrome

Criterii	Anemia ferriprivă	Inflamţii cronice	Talasemie	Anemia sideroblastică
Sideremia	↓	↓	N	↑
CTLF	↑	↓	N	N
HbA2	↓	N	↑	↓

TRATAMENTUL

1.Profilactic, se adresează persoanelor care necesită, în anumite perioade, un aport de fier mai crescut: femei gravide, copii, bolnavi cu rezecție gastrică sau alte boli digestive, donatori universali (intervalul dintre donări trebuie să fie mai mare de 2 luni).

II.Curativ

1.*Repausul* constă mai ales în limitarea activității fizice, impusă de astenie și fatigabilitate produse de anemie; rareori este necesar repausul la pat, ce se datorește, în special, bolilor de bază sau agravării afecțiunilor cardiace.

2.*Tratamentul cauzei A,* efectuat în colaborare cu diferiți alți specialiști (gastroenterolog, ginecolog, chirurg).

3.*Regim alimentar* bogat în proteine și fier (carne, ficat).

4.*Refacerea capitalului de fier* prin administrarea unor medicamente ce îl conțin, fie pe cale orală, fie parenterală.

ANEMIILE APLASTICE (AA) SAU PRIN INSUFICIENȚĂ MEDULARĂ

DEFINȚIA

AA sunt boli produse prin insuficiența producției de celule sanguine exprimate prin pancitopenie în sângele periferic și prin hipocelularitate medulară, termenul de "*aplastic*" referindu-se la deprimarea tuturor celor trei serii, iar cel de "*hipoplastic*", numai la seria eritrocitară.

ETIOPATOGENIA

Clasificarea etiologică a AA:

1. AA idiopatică
2. AA constituțională (anemia Fanconi, diskeratoza congenitală etc.);
3. AA indusă de agenți chimici și fizici prin:
   a) mecanism legat de doză: benzen, radiații ionizante, agenți alkilanți, antimetaboliți (antagoniști ai acidului folic, analogi purinici și pirimidinici) etc.
   b) mecanism idiosincrazic: cloramfenicol, fenilbutazonă, sulfamide, metilfenilhidantoină, săruri de aur, compuși organici arsenici, insecticide.
4. AA mediată imunologic;
5. Alte asocieri: infecții virale (inclusiv hepatite), colagenoze , etc.

Se discută o predispoziție generală în AA, confirmată de incidența crescută, de pildă, a clasei HLA DR2

Benzenul și derivații săi sunt incriminați ca toxice asupra măduvei hematogene, deoarece incidența AA la cei intoxicați (profesional, de regulă) este mai mare decât în populația generală.

Radiațiile ionizante, utilizate în scop terapeutic, cresc riscul de apariție a AA și a leucemiei acute.

Infecțiile cu unele virusuri hepatice și cu Epstein Barr (VEB) pot fi urmate de dezvoltarea unei AA la un interval de 4-12 săptămâni.

Infecția HIV se asociază cu hipoplazie medulară datorată supresiei produse de virus și terapiei utilizate.

TABLOUL CLINIC

Debutul este de obicei insidios , astfel încât el nu poate fi stabilit cu precizie.

Perioada de stare

1. Hemoragii cutanate (purpură, peteşii, echimoze) şi mucoase (epistaxis, gingivoragii, menometroragii etc).

Leziunile purpurice bucale sugerează o trombocitopenie sub 10.000/mmc, cu risc crescut de hemoragie cerebrală.

In cazurile severe pot fi prezentate hemoragii retiniene.

2. Astenie, fatigabilitate şi alte manifestări determinate de reducerea oxigenării tisulare (de exemplu, angină pectorală) datorată anemiei.

3. Infecţii, cel mai frecvent bacteriene, ce interesează tractul respirator, pielea sau ţesutul perirectal.

Examenul fizic relevă paloare, leziuni hemoragipare, gingivită, stomatită, faringită sau proctită.

Adenopatia, hepato şi splenomegalia sunt, de obicei, absente, prezenţa lor indicând o infecţie recentă sau diagnosticul de leucemie sau limfom.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

1.Sânge periferic

a) anemie, prezentă întodeauna, de obicei normocitară şi normocromă, alteori uşor macrocitară. Procentul de reticulocite nu depăşeşte 5 la mie. Indicele eritrocitar corijat, calculat după formula: reticulocite (%) x $\frac{\text{Ht pacientului}}{\text{Ht ideal}}$ este scăzut şi reflectă mai fidel depresia eritropoiezei (valoarea normală sub 1%);

b) neutropenia (numărul absolut de neutrofile sub 1500/mmc) este prezentă şi însoţită frecvent de monocitopenie. Numărul absolut al neutrofilelor este cel mai important indice prognostic: valori sub 500/mmc se asociază cu creşterea riscului de infecţie, iar sub 200/mmc presupune un prognostic letal;

c) trombocitopenie (sub 150.000/mmc), dar trombocitele sunt normale din punct de vedere, funcţional;

d) limfocite normale ca număr, cu reducerea raportului LT helper/LT citotoxice;

e) frotiul de sânge indică o morfologie cvasinormală a E, cu excepţia, uneori a unei uşoare macrocitoze. Prezenţa eritroblaştilor sugerează, de obicei, alt diagnostic.

2.Măduvă osoasă

a) aspiratul medular conține numeroase spații goale sau cu grăsime și puține celule hematopoietice. Limfocitele, plasmocitele și monocito-macrofagele sunt predominante.

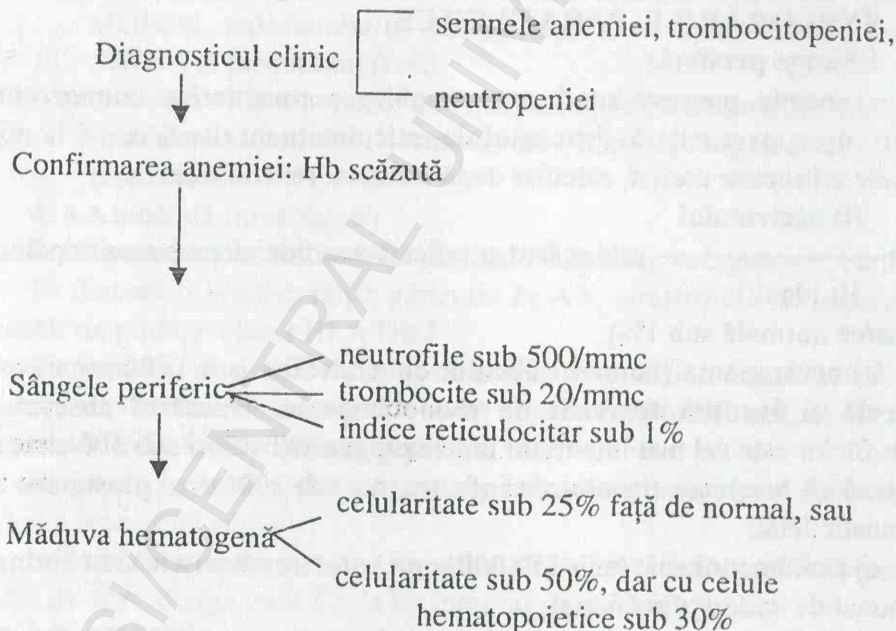
Megacariocitele lipsesc, de obicei, și se evidențiază modificări displazice ale granulocitelor și elemente megaloblastoide ale seriei roșii;

b) biopsia medulară este esențială pentru a confirma hipocelularitatea globală, deoarece un aspirat medular hipocelular apare și în alte boli hematologice.

3.Alte investigații: cercetarea markerilor hepatitelor infecțioase, testul hemolizei la sucroză, dozarea factorilor de creștere hematopoietici (concentrații reduse), determinări toxicologice și imunologice diverse, sideremia (crescută).

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul pozitiv



Diagnosticul diferențial

Alte afecțiuni însoțite de pancitopenie:

1.Sindroame mielodisplazice (au, de obicei, hipercelularitate medulară);
2.Hipersplenism;
3.Deficit de vitamină B12 și folat;

4.Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (test de hemoliză la sucroză pozitiv);

5.Invadare medulară în: boli maligne hematologice (leucemii acute, leucemii cu celule păroase), tumori metastatice, tezaurismoze, osteoporoză, mielofibroză.

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Supravicțuirea medie la pacienții netratați, cu neutrofile sub 500/mmc, este de 3-6 luni, numai 20% dintre ei depășind un an.

Forma foarte severă (neutrofile sub 200/mmc) are prognosticul letal, iar cea ușoară, cu neutrofile peste 1000/mmc și care nu necesită transfuzii de E sau trombocite, se poate trata conservator, prin măsuri suportive (uneori se remit și spontan)

Transplantul medular are șanse foarte mari de succes, fiind curativ la 75-85% dintre pacienții netransfuzați și la 55-60% din cei politransfuzați.

TRATAMENTUL

1.Măsuri suportive:

- transfuzia de eritrocite, se impune la valori ale Hb sub 7-8g%;
- transfuzia de trombocite. Se indică la valori sub 10.000/mmc și în hemoragii active;
- masa leucocitară, pentru a reduce mortalitatea indusă de infecții severe;
- alte măsuri: izolare, administrare de antibiotice, antifungice etc.

2.Terapie imunosupresivă:

a) glucocorticoizi de tip metilprednisolon, în doză de 500-1000mg/zi timp de 3-14 zile, pot fi utili, dar efectele adverse (gastrice, infecțioase etc) pot fi severe;

b) ser antilimfocitar (ALS) și Ig antitimocitare (ATG)

3.Terapie androgenică se aplică pe o durată de 3-6 luni pentru stimularea producției de eritropoietină

4.Transplant medular, indicat în boala severă, problema majoră fiind găsirea donatorului compatibil.

4.Alte posibilități:

-factori de creștere
-gamaglobuline
-splenectomie.

ANEMIILE MEGALOBLASTICE (AM)

DEFINIȚIA

Anemiile megaloblastice (AM) sunt afecțiuni celulare sistemice determinate de sinteza deficitară a ADN-ului și caracterizate din punct de vedere hematologic prin prezența celulelor precursoare megaloblastice, ca marker morfologic. Cauza acestei perturbări este deficitul de ciancobalamină (vitamina B12) sau de acid folic, care sunt factori de maturare.

Cauzele deficitului de vitamina B_{12}

A.Aport scăzut(la vegetarieni)

B.Malabsorbție

a) producție redusă de factor intrinsec: anemie Addison-Biermer (AAB), gastrectomie;

b) boli ale ileonului terminal: boală celiacă și sprue tropical, boală Crohn, rezecție intestinală, neoplasme și boli granulomatoase (TBC, limfoame);

c) competiție ileală pentru cobalamină: infestație cu diphyllobothrium latum, sindrom de ansă oarbă;

d) medicamente: acid p-aminosalicilic, colchicină, neomicină

Cauzele deficitului de acid folic

1.Aport scăzut: dietă, alcoolism, prematuritate, vârstă înaintată, ciroză hepatică;

2.Creștere a necesarului: sarcină , copilărie, boli maligne, hematopoică accelerată (anemii hemolitice), boli cutanate exfoliative cronice (psoriazis), dializă cronică;

3.Malabsorbție: boală celiacă și sprue tropical, medicamente (fenitoin, barbiturice);

4.Afectare a metabolismului: inhibitori ai dihidrofolatreductazei (methotrexat,triamteren, etc), deficit de dihidrofolat-reductază, alcool.

TABLOUL CLINIC

Toate formele de AM prezintă, în mare parte, semne clinice comune.Deoarece anemia se dezvoltă lent, simptomatologia este discretă până la valori foarte scăzute ale hemoglobinei, boala fiind deci bine tolerată.

Simptomele de debut sunt legate în special de anemie (oboseală, paloare, dispnee de efort, cefalee, palpitații), la care se adaugă adesea parestezii la nivelul extremităților și arsuri linguale.

În perioada de stare sunt prezente:

a.tulburări digestive, inapetență, diaree, balonări, dureri abdominale difuze, vărsături, glosită Hunter (limbă roșie, lucioasă, depapilată);

b.manifestări nervoase (numai la AM prin deficit de ciancobalamină), *subiective și funcționale* (amețeli, mers nesigur, parestezii la nivelul extremităților, apatie, somnolență, tulburări vizuale și auditive, impotență sexuală și chiar psihoză francă = "nebunia megaloblastică") și *obiective* (dispariția sensibilității profunde vibratorii, diminuarea reflexelor osteo-tendinoase, ataxie, semnele Romberg și Babinski pozitive).

Patologia neurologică este rezultatul demielinizării fibrelor nervoase din cordoanele posterioare și laterale și al degenerescenței nervilor periferici, iar refacerea terapeutică, deși posibilă, poate fi incompletă sau absentă, din cauza capacității reduse de regenerare a țesutului nervos;

c. semne cardiace: palpitații, dispnee de efort, insuficiență cardiacă.

Examenul fizic general evidențiază paloare cu tentă gălbuie (galben "pai"), uneori vitiligo și, în formele severe, peteșii și hemoragii retiniene; glosita, splenomegalia moderată asociată cu discretă hepatomegalie și semnele neurologice completează tabloul clinic.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

1.Sângele periferic

a.anemie macrocitară (VEM> $100\mu^3$, HEM=27-31pg, CHEM< 36%), anizocitoză, poichilocitoză, eritrocite cu incluzii (corpi Jolly și inele Cabot). In forme severe pot apărea megaloblaști, iar reticulocitele sunt scăzute;

b.leucopenie cu prezență de neutrofile hipersegmentate (cu 5-10 lobi nucleari) și de mielocite și metamielocite gigante;

c.trombocitopenie moderată, cu macro sau megalotrombocitoză.

2.Măduva hematogenă

a.celularitate crescută, cu raport granulo-eritrocitar de1/1 sau subunitar (normal:3-4/1);

b.seria roșie transformată macromegaloblastic, cu sideroblaști în număr crescut, iar în cazurile severe, cu frecvenți promegaloblaști în diviziune;

c.precursori granulocitari cu caracter megaloblastic, predominând mielocitele și metamielocitele gigante ;

d.seria megacariocitară prezintă alterări discrete în fazele inițiale ale AM, megacariocitele fiind ușor reduse numeric și cu nucleu polilobulat ("în explozie").

3.Modificări biochimice: *bilirubină indirectă* crescută datorată asocierii unei componente hemolitice; creştere a *urobilinogenului, coproporfirinei I şi sideremiei*, cu CTLF normală sau scăzută, LDH1 şi LDH2 serice în concentraţii moderat mărite(proporţional cu severitatea anemiei) şi excreţie urinară crescută de *metil-malonat*.

4.Testul Schilling este pozitiv doar în AAB. Acesta măsoară absorbţia de ciancobalamină prin determinarea radioactivităţii urinare. Pacientului i se administrează oral 0,5μg de vitamina B12 radioactivă iar după două ore încă o cantitate de 1mg, de această dată neradioactivă, intramuscular. Se colectează concomitent urina. Subiecţii normali excretă 7-28% din substanţa radioactivă în următoarele 24 ore; dacă excreţia nu depăşăşte 7% se efectuează partea a doua a testului, când se administrează oral, împreună cu ciancobalamina radioactivă, 60mg factor intrinsec, ceea ce confirmă diagnosticul anemiei AAB.

5.Aclorhidria histamino-refractară (numai în AAB).

In cele ce urmează vom expune anemia AB şi cea prin deficit de acid folic.

ANEMIA ADDISON-BIERMER(AAB)

Denumită şi anemie pernicioasă înainte de era terapiei cu ciancobalamină, AAB este o boală autoimună, determinată de defectul de absorbţie al vitaminei B12, produs la rândul său de reducerea (prin mecanism imunologic) a FI, o glicoproteină secretată de către celulele parietale gastrice.

Această boală apare la vârste înaintate (în special vârsta a II-a, fiind foarte rară sub 40 de ani).

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul pozitiv

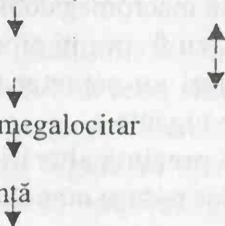
Se desfăşoară pe etape:

Suspiciunea clinică (vârstă, anamneză, semne clinice)

Confirmarea anemiei (Hb)

Evidenţierea caracterului macromegalocitar

Megaloblastoza medulară prezentă



Atrofia gastrică (gastroscopie + biopsie)

↓

Aclorhidria histaminorezistentă

↓

Evidențierea scăderii concentrației serice a vitaminei B12 (sub 100 pg/ml) și a creșterii excreției urinare de metil-malonat;

↓

Testul terapeutic cu vitamina B12 (criză reticulocitară după 5-9 zile)

Diagnosticul diferențial

1.Paloarea cu tentă gălbuie este prezentă și în hipotiroidism, cancere, insuficiență renală, sindroame icterice hepatice etc.

3.Macromegalocitoza este evidențiată în carența de acid folic, sindroame mielodisplazice, leucemii, erori înnăscute ale metabolismului (aciduria orotică ereditară) etc.

3.Megaloblastoza medulară apare și în alte anemii prin deficit de vitamina B12 și folat, însă acestea nu se însoțesc de atrofia mucoasei gastrice.

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Netratată, AAB duce la deces în 1-3 ani. La bolnavii tratați corect, supraviețuirea este comparabilă cu cea a persoanelor normale de aceeași vârstă. Se asociază frecvent cu cancerul gastric.

ANEMIILE PRIN DEFICIT DE FOLAT

Cauzele și mecanismele responsabile de apariția acestei stări patologice au fost descrise mai sus.

Dacă la un bolnav cu tablou clinic și hematologic de AM, anamneza sugerează deficitul de folat, atunci diagnosticul acestui tip este foarte probabil.

Diagnosticul de certitudine este pus prin dozarea acidului folic în sânge, ceea ce în practică este imposibil.

Testul terapeutic, cu apariția reticulocitozei după administrarea acidului folic în doze mici (1-5 mg/24 ore) timp de 10 zile, poate fi un argument

pentru diagnostic.

Diagnosticul diferențial se referă la AM prin deficit de vitamină B12.

Răspunsul hematologic complet, la doze fiziologice de folat (200 μg/24 ore), distinge deficitul de folat de cel al ciancobalaminei, în care efectul apare numai la doze farmacologice de folat (5mg-24 de ore), ce corectează parțial macromegalocitoza din deficitul de ciancobalamină, dar în acest ultim caz manifestările neurologice progresează, dacă nu se asociază și vitamina B12.

ANEMIILE HEMOLITICE (AH)

DEFINIȚIA

AH sunt boli determinate de distrugerea (liza)exagerată a eritrocitelor în organism (intra- sau extravascular) ce depășește capacitatea de compensare a măduvei.

Hemoliza zilnică fiziologică de 25-30 ml de E/zi este compensată fără probleme; dacă aceasta este mai mare, se instalează o hiperactivitate compensatorie a măduvei ce nu permite apariția anemiei (stare denumită boală hemolitică), iar dacă și aceasta este depășită (eritropoieza de peste 8-10 ori mai mare față de normal și durata medie de viață a E mai mică de 20 de zile), apare anemie hemolitică.

ETIOPATOGENIA

Este foarte variată, recunoscând atât cauze congenitale cât și dobândite, cu sediu extracorpuscular (extraeritrocitar) și intracorpuscular (intraeritrocitar).

Etiopatogenia AH

Localizarea defectului	Cauza	Tipul AH
A)Defect extraeritrocitar	I.Anomalii imune 1.Cu prezență de anticorpi(Ac)	AH autoimune 1.AH cu izoaglutinine: a.accidente transfuzionale b.AH a nou-născutului 2.AH cu Ac activi la cald: a.idiopatice (50%), b.secundare:limfoame maligne, colagenoze, tumori etc. 3.AH cu Ac activi la rece: a.boala aglutininelor la rece *idiopatică (50%) *secundară:limfoame, infecția cu mycoplasma, mononucleoză etc. b.hemoglobinuria paroxistică la rece: *idiopatică, *secundară:lues terțiar, infecții virale. 4.AH secundare ingestiei de droguri: a.α -metil dopa b.penicilină c.chinidină

	2.Prin creşterea sensibilităţii E la acţiunea complementului	Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
	II.Hiperactivitatea sistemului reticulo-endotelial	Hipersplenism
	III.Cauze neimune	1.Fizice:hemoglobinurie de marş 2.B.cardiovasculare:valve artificiale etc. 3.AH traumatice (microangiopatice): a.purpura trombotică, trombocitopenică, b.sindromul hemolitic uremic c.coagulare intravasculară diseminată d.sindrom Kasabach-Merrit, e.HTA malignă, f.eclampsie. 4.Efecte toxice directe: veninuri septicemii cu b.coli, perfringens etc. 5.Substanţe chimice:benzen,fenacetină. 6.Boli parazitare:malarie etc.
B.Defecte intra-eritrocitare	I.Defecte membranare	Congenitale 1.Microsferocitoza ereditară (b.Minkovski Chauffard) 2.Eliptocitoză ereditară 3.Stomatocitoză ereditară 4.Poichilocitoză ereditară Dobândite:în ciroză etc.
	II.Anomalii enzimatice	Deficitul de piruvat-kinază (în calea glicolitică) Deficitul de G-6-P-D (în şuntul pentozomonofosfat)
	III.Hemoglobinopatii	1.Defecte cantitative Talasemii 2.Defecte calitative: a.Hemoglobinoza S(siclemie, drepanocitoză), b.Hemoglobinoza C, c.Methemoglobinemiile, d.Hemoglobinele instabile.

DIAGNOSTICUL AH

Parcurge mai multe etape:

1.Suspiciunea clinică (anamneză, paloare gălbuie, febră, splenomegalie, tulburări de creștere)

2.Confirmarea anemiei (↓Hb, ↓Ht; ↓E)

3.Evidențierea caracterului regenerativ și a unor eventuale modificări morfologice ale E: (reticulocitoză>100.00/mmc, hiperplazie eritroidă medulară cu bogăție de eritroblaști, frotiu periferic).

4.Confirmarea hemolizei (bilirubină neconjugată↑, urobilinogenurie↑, hemoglobinurie↑, ↓ rezistenței globulare osmotice, ↑ sechestrării splenice a E marcate cu ^{51}Cr, ↓ haptoglobinei serice)

5.Cercetarea naturii imunologice (test Coombs), investigații "țintite" (electroforeza Hb, testul de siclizare, testul hemolizei la sucroză etc).

Investigațiile "țintite" specifice vor fi prezentate în cadrul descrierii fiecărei forme de boală.

In continuare redăm câteva date succinte privind principalele entități clinice ce ar putea fi dispensarizate în ambulator în colaborare cu medicul specialist hematolog.

A. AH PRIN DEFECTE EXTRAERITROCITARE

I.AH autoimune (AHAI)

AHAI sunt boli induse de ruperea toleranței imunologice, ce determină apariția auto-Ac contra antigenelor (Ag) eritrocitare și hemoliză consecutivă, produsă de aglutinarea și sechestrarea E.

Auto-Ac compleți, la rece sau la cald, reacționează cu Ag de pe suprafața E, cu sau fără fixarea complementului (C), determinând un efect citotoxic, cu liză intravasculară acută sau cu aglutinare și distrugere de E în splină (hemoliză extravasculară).

TABLOUL CLINIC

a) AHAI cu Ac la cald (la temperatura corpului) afectează mai frecvent femeile, boala având tablou polimorf, de la forme asimptomatice la altele cu crize hemolitice fulminante și anemie severă, icter, febră, dureri osoase, urini hipercrome;

b) AHAI cu Ac la rece în boala aglutininelor la rece pot apărea fenomene Raynaud, necroze ale degetelor când episoadele hemolitice sunt severe;

– în hemoglobinuria paroxistică la rece, episoadele de hemoliză masivă cu hemoglobinurie apar după expunerea la frig (de pildă, în luesul terțiar).

c) AHAI medicamentoase

– indusă de penicilină, care se fixează pe membrana E acționând ca o haptenă; hemoliza se remite la întreruperea tratamentului;

– provocată de chinidină, ce are ca mecanism formarea unor complexe circulante Ac-medicament;

– declanșată de α-metildopa, cu tablou asemănător cu acela al AHAI cu anticorpi la cald.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

1.Sângele periferic: anemie normocromă, uneori cu sferocitoză, reticulocitoză crescută, ușoară leucocitoză.

2.Măduva osoasă: hipercelularitate cu reducerea raportului granulo-eritrocitar (normal 4/1 la 1-2/1; macromegaloblastoză.

3.Alte teste:

a) testul Coombs este esențial pentru diagnostic.

Acesta se efectuează atât cu ser antiglobulinic total (global), cât și cu seruri specifice anti-IgG, M, C împotriva diverselor componente ale E, la 37° și, dacă este negativ, la 25°, 20° →4°C.

T. Coombs direct evidențiază Ac de pe suprafața E; E spălate se pun în contact cu serul anti-Ig (global, G, M, C'). Dacă se produce aglutinarea testul este pozitiv.

T.Coombs indirect evidențiază Ac din ser și se efectuează astfel: E grup OI normale se incubează cu ser de bolnav și apoi se pun în contact cu seruri imune. Apariția aglutinării semnifică test indirect pozitiv.

b) teste biochimice: creșterea bilirubinei indirecte, a urobilinogenului, hemoglobinei și hemoglobinurie etc.

Tratamentul

Obiectivele sale principale sunt ameliorarea anemiei, scăderea distrugerii E, înlăturarea cauzei și anularea producerii de Ac.

II.Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

Cunoscută și sub denumirea de boala Marchiafava-Micheli, HPN este o AH câștigată, determinată de o anomalie la nivelul celulei stem pluripotente, ceea ce duce la creșterea sensibilității membranei E., leucocitelor și trombocitelor față de fracțiunea C_3; responsabil față de această sensibilitate

este deficitul de acetilcolinesterază.

Simptomatologia se instalează de obicei după vârsta de 30-40 de ani, cu hemoliză nocturnă, paloare gălbuie, splenomegalie, alteori cu tablou de abdomen acut şi urini de culoare roşie.

În sângele periferic, anemie macrocitară, prezenţă de eritroblaşti, reticulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, Hb-emie crescută, Hb-urie, hemosiderinurie (până la 10mg/zi)şi în cele din urmă sideropenie şi anemie feriprivă.

Pentru diagnostic se practică şi testul la sucroză, testul Ham (liză acidă la Ph 6,4 şi 37°; testul Coombs este negativ.

Evoluţia HPN este severă, supravieţuirea fiind în general mai mică de 10 ani; trombozele venoase, mezenterice, portale, cerebrale şi infecţiile sunt cauze frecvente de deces.

Tratamentul este simptomatic: transfuzii cu E spălate, fier administrat cu prudenţă, corticoizi în pancitopenia severă, anabolizante, anticoagulante, acid folic. Splenectomia este controversată.

B. AH PRIN DEFECTE INTRAERITROCITARE

I.Defecte membranare

1.Microsferocitoza ereditară (boala Mincovski-Chauffard)

Este o AH a copilului, cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată printr-un defect intrinsec al E (anomalia interesând proteine ale citoscheletului stromal, spectrina, în special şi mai rar ankirina) cu sferocitoză, sechestrare splenică consecutivă şi liză.

Tabloul clinic este variabil, unii pacienţi fiind asimptomatici, alţii prezentând o formă cronică, cu crize acute de deglobulizare. Semnele cele mai frecvent întâlnite sunt: paloare cu tentă gălbuie, uneori icter, subfebrilităţi, splenomegalie moderată, deformări osoase (craniu „în turn"), întârziere în creştere, exoftalmie, poli sau bradidactilie, litiază biliară.

Paraclinic: microsferocitoză (E cu DEM <6μ), reticulocitoză crescută, rezistenţă osmotică scăzută (normal între 0,48-0,32% soluţie NaCl), exacerbarea autohemolizei în vitro (>20% dintre E suferă liză după o incubaţie de 48 ore, fenomen corectat de adausul de glucoză 5mg/ml); sechestrare splenică crescută (detectată cu E marcate cu ^{51}Cr), testul Coombs negativ.

Din punct de vedere terapeutic, splenectomia ca metodă importantă, ameliorează sindromul anemic. In rest se administrează acid folic, se practică colecistectomie în cazul litiazei biliare şi transfuzii în crizele acute severe de deglobulizare.

2.Restul anomaliilor de membrană a E se caracterizează prin diverse alte modificări de formă a acestora (eliptice etc) şi de regulă sunt asimptomatice (90%) sau prezintă tabloul asemănător cu acela al microsferocitozei ereditare.

Tratamentul lor este acelaşi.

II.Anomalii enzimatice

1.Deficitul de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază (G-6-P-D)

Această anomalie creşte vulnerabilitatea E faţă de agenţii oxidanţi. Ca urmare, glutationul oxidat, apărut sub acţiunea unor factori diverşi (antimalarice, sulfonamide, nitrofurantoin, cloramfenicol, virusuri) nu poate fi redus şi formează o legătură disulfurică cu gruparea SH din poziţia 93 a lanţului β al Hb. In absenţa glutationului redus se produc oxidarea şi precipitarea Hb cu acumularea de peroxizi toxici intraeritrocitari.

Aceste precipitate poartă numele de corpi Heinz.

Tabloul clinic este acela al unei AH cronice cu episoade periodice de acutizare. Scăderea sub 25% a activităţii enzimatice a G-6PD determină o hemoliză severă.

Diagnosticul este confirmat prin teste speciale de dozare a enzimei deficiente, imposibil de efectuat în practică.

Testul Brewer pozitiv (test de reducere a Hb) este destul de orientativ pentru acest deficit enzimatic.

Tratamentul este simptomatic, impunându-se uneori transfuzia şi splenectomia. In general trebuie evitaţi factorii declanşatori.

SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

DEFINIŢIA

Sindroamele mielodiplazice (SMD) sunt tulburări ale hematopoiezei caracterizate prin pancitopenie în sângele periferic, în prezenţa unei hipercelularităţi medulare cu caracter modificat (displazic).

ETIOPATOGENIA

Deşi aceasta este incomplet cunoscută,sunt incriminaţi agenţi virali (retrovirusuri), factori mutageni profesionali sau iatrogeni(agenţi alkilanţi,radiaţii etc).

Ineficienţa hematopoiezei este manifestată prin descărcarea în sângele periferic a unui număr redus de celule mature, în condiţiile unei activităţi replicative crescute în compartimentul progenitorilor celulari, datorită deficitului progenitorilor proprii, al celulelor helper, al stimulatorilor, precum şi prezenţei unor factori inhibitori ai diferenţierii celulare. La baza evoluţiei clonale a progenitorilor medulari stau modificările genetice, iar dintre ele mai importante sunt: a) deleţia braţului lung al cromozomului 5(5q-), trisomia 8(+), monosomia 7(-7), monosomia 5(-5). Apariţia acestor alterări genetice duce la activarea unor oncogene (c-fms, ras: Hras, Kras, Nras), al căror produs proteic determină evoluţia de tip clonal, blocând maturarea şi stimulând proliferarea celulară.

Pe baza aspectelor medulare şi ale sângelui periferic, grupul de studiu FAB (franco-americano-britanic) a elaborat clasificarea expusă în tabel.

Clasificarea FAB a SMD

Tip	Denumire	Sânge periferic	Măduvă osoasă
1.	Anemie refractară (AR)	>1% blaşti	dishematopoieză pe 1,2 sau 3 linii celulare 5% blaşti
2.	Anemie refractară cu sideroblaşti inelari (ARRS)	> 1% blaşti	dishematopoieză pe 1,2 sau 3 linii celulare sideroblaşti inelari (15% din eritroblaşti)

3.	Anemie refractară cu exces de blaşti (AREB)	> 5% blaşti	dishematopoieză pe 1,2 sau 3 linii celulare 5-20% blaşti
4.	Anemie refractară cu exces de blaşti în transformare (AREBt)	> 1% blaşti sau < 5% cu bastonaşe Auer	dishematopoieză pe 1,2 sau 3 linii celulare 20-30% blaşti, dar cu bastonaşe Auer
5.	Leucemia mielo-monocitară cronică (LMMC): -stabilă -proliferativă	Oricare dintre cele de mai sus +<1000 monocite/mmc >2500 monocite/mmc	Oricare din cele de mai sus, dar cu prezenţa promonocitelor

TABLOUL CLINIC

Debutul este insidios, nespecific, cu astenie, adinamie, dispnee, cefalee, vertij, paloare.

Perioada de stare se caraterizează prin:

- infecţii respiratorii (mai frecvent), abcese abdominale, oculare, artrite, septicemii;
- hemoragii, ca rezultat al trombocitopeniei şi, mai rar, al trombocitopatiei;
- splenomegalie, ce apare la 33% din cazuri;
- semne rare: urticaria pigmentosa, pioderma gangrenosum, policondrite recidivante.

EXAMINĂRILE PARACLINICE

1.Sângele periferic

- anemie (cea mai constantă trăsătură biologică a SMD)
- anomalii eritrocitare (macrocitoză, ovalocitoză, poikilocitoză, anizocitoză)
- eritroblaşti binucleaţi şi normoblaşti,
- neutropenie, anomalii granulocitare (hipersegmentarea neutrofilelor), monocitoză

2.Măduva osoasă

- hipercelularitate,
- displazie a seriei roşii: megaloblaşti, înmuguriri nucleare, corpusculi Jolly, vacuolizări citoplasmatice, sideroblaşti inelari,
- displazie a seriei albe: granulaţii puţine ale promielocitelor, metamielocite polimorfonucleare,
- displazia seriei megacariocitare: micromegacariocite, megacariocite

cu atipii nucleare, megacarioblaşti.

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul pozitiv

1.Anemie megaloblastică, cel mai important criteriu de diferenţiere fiind răspunsul insuficient la tratamentul cu vitamina B12 şi acid folic.

2.Boli infiltrative ale măduvei (limfom, mielom, carcinom).

3.leucemii acute de novo, sau dezvoltate pornind de la SMD.

EVOLUŢIA ŞI PROGNOSTICUL

Aproape jumătate de SMD evoluează spre leucemii acute, iar restul cronic, benign. Transformarea în leucemii acute poate apărea în oricare dintre formele clinice descrise, dar mai frecvent în tipul 3 şi 4 (peste 50%).

LEUCEMIILE

DEFINIȚIA

Leucemiile (L) sunt afecțiuni maligne ale sistemului hematopoietic produse prin proliferarea cu caracter anarhic (generalizată, continuă și ireversibilă) a celulelor acestui sistem.

Ele se caracterizează prin alterarea principalelor funcții ale hematopoiezei, în sensul proliferării excesive, a deficitului de diferențiere și de maturare și a alterării citodiabazei.

Incidența L este de 8-10/100.000 locuitori, fiind în creștere în ultimii ani și furnizând 10% din mortalitatea prin boli canceroase.

Vârsta poate fi oricare, tipul bolii fiind dependent de aceasta: sub 20 de ani predomină leucemia acută limfoblastică (LAL), între 20-45 de ani, leucemia mieloidă cronică (LMC), iar după această vârstă leucemia limfatică cronică (LLC).

CLASIFICAREA

Depinde de criteriul folosit.

I. Clinic și evolutiv

1.Leucemii acute, în care proliferează celula stem pluripotentă sau cea orientată unipotent, cu blocarea maturației, numărul leucocitelor fiind crescut, normal sau scăzut.

2.Leucemii cronice, cu proliferarea celulelor mature sau pe cale de maturare, acest din urmă proces fiind mai puțin afectat. Descărcarea leucemică (numărul de leucocite) în aceste forme este importantă.

II. Criteriul descărcării leucemice

1.Forme leucemice, carcaterizate printr-un număr crescut de leucocite cu descărcare blastică în sângele periferic.

2.Formele subleucemice, cu număr normal sau puțin crescut (20-30.000/mmc) de leucocite și cu prezența de blaști în periferie.

3.Forme de leucemie în care numărul de leucocite este normal sau scăzut fără blaști în sângele periferic.

III.Tipul celulei proliferante

1.Leucemia limfocitară

a. acută (20% din totalul leucemiilor)

b. cronică

2.Leucemia mielomonocitară

a. acută(15% din totalul L)

b. cronică (20% dintre L)

3.Leucemia monocitară

a. acută

b. cronică

4.Leucemiile rare (10%) cu bazofile, eozinofile, mastocite, megakariocite.

Leucemiile cronice limfatice şi mieloide reprezintă 50% din totalul leucemiilor.

LEUCEMIA ACUTĂ (LA)

DEFINIȚIA

LA este definită prin proliferarea şi acumularea unor celule imature (blaşti), blocarea totală a maturației şi diferențierii celulare şi scăderea citodiabazei (inconstant).

Aceste modificări determină suprimarea hematopoiezei normale a tuturor liniilor celulare medulare mature şi infiltrarea leucemică concomitentă sau ulterioară a măduvei hematogene şi a altor organe (ficat, sistem nervos central, os, gonade, ganglioni limfatici).

TABLOUL CLINIC

1.Debutul este de regulă insidios, cu instalarea într-o perioadă scurtă a unor semne sugestive: astenie progresivă, paloare cutanată şi mucoasă, febră datorată infecțiilor (cu sedii diferite: angină, stomatită, infecție urinară), hemoragii cutaneo-mucoase (echimoze, peteşii, epistaxis, gingivoragii, metroragii, hematemeză, dureri osoase) etc.

2.Perioada de stare se caracterizează prin simptome produse, pe de o parte de insuficiența medulară globală, iar pe de altă parte de infiltrarea medulară extramedulară cu celule leucemice.

a. *semne datorate insuficienței medulare globale*

– anemia severă (<1,5 milioane E/mmc), cu evoluție rapidă;

– sindrom infecţios, consecinţă a scăderii granulocitelor sub 1000/mmc, reprezentând febră importantă de tip septic, cu ulceraţii şi necroze în diverse organe (bucofaringe, pulmonar, perianal, tegumentar) sau infecţii sistemice (bacteriene sau micotice).
– sindromul hemoragic produs prin trombocitopenie, coagulare intravasculară diseminată şi fibrinoliză acută, manifestat prin gingivoragii, epistaxis, purpură, hemoptizii, melenă, metroragii, hemartroze, hemoragii cerebro-meningee, orbitare etc.

b. infiltraţia leucemică a organelor

– poliadenopatie: ganglioni moderat măriţi cu consistenţă uşor crescută, nedureroşi. Aceasta este mai frecventă în LAL;
– splenomegalie moderată, de consistenţă uşor crescută, mai frecventă la copii;
– hepatomegalie discretă, elastică nedureroasă
– manifestări nervoase, ce apar la 60-70% dintre pacienţii cu LAL se datoresc infiltraţiei leucemice şi fenomenelor trombotice şi hemoragice. Din punct de vedere clinic poate fi prezent uneori un tablou de meningită leucemică (cefalee, vărsături, rigiditatea cefei) alteori semne de focar (monoplegie, sindrom cerebelos, convulsii, diplopie), paralizia nervilor cranieni şi aspect patologic al LCR (apariţia de blaşti);
– modificări cutanate: semne hemoragice multiple diseminate(purpură, echimoze, peteşii), infiltrate leucemice (leucemide, hipertrofie gingivală), piodermie;
– semne osoase, apărute la 75% dintre pacienţi, prin infiltrarea leucemică a periostului şi osului şi manifestate prin dureri evidenţiate iniţial la presiune, apoi devenite intense, generalizate şi însoţite de deformări osoase. Examenul radiologic poate evidenţia osteoporoză transversală, metafizarea oaselor lungi, osteoporoză difuză sau osteoliză parcelară;
– tulburări oculare, rezultat al hemoragiilor retiniene, al infiltratelor leucemice şi al trombozelor retiniene şi manifestate prin tulburări de motilitate şi de vedere;
– alte semne: nefropatie urică litiazică sau infiltrative, afectare articulară (hemoragie, infecţie), infiltrate pulmonare şi pneumonii, interesarea testicolelor etc.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

1.Sânge periferic.

a. numărul de leucocite este de regulă crescut cu predominanța blaştilor (5-95%) dar poate să fie şi normal sau scăzut (fără blaşti în acest caz).

Formele mature sunt rare, iar cele intermediare lipsesc, fenomenul cunoscut sub numele de "hiatus leucemic"

Uneori, în microscopia optică, se poate preciza la colorația May Grunwald-Giemsa tipul citologic al blastului.

Cele mai frecvente sunt următoarele două:

– mieloblastul, celulă de talie mare şi cu raport nucleo-citoplsmatic în favoarea nucleului, ce conține mai mult de doi nucleoli mari iar în citoplasmă bastonaşe azurofile (corpi Auer), granulații azurofile şi reacție peroxidazică pozitivă;

– limfoblastul celulă mai mică, frecvent întâlnită la copii, cu citoplasma intens bazofilă, fără nucleoli, fără corpi Auer şi cu reacție PAS pozitivă (pentru glicogen).

b.eritrocitele: grade variate de anemie (90% din cazuri)

c.trombocitele: trombocitopenie severă şi cu anomalie funcțională a acestora.

Pe lângă microscopia optică, pentru diferențierea LA se folosesc reacții citochimice, colorații policrome şi tehnici imunologice.

2. Măduva osoasă.

Puncția aspirativă este obligatorie şi evidențiază:

a. hiperplazie medulară, cu infiltrat blastic monomorf în proporție de 30-100%; uneori măduva este aplazică sau "albă", caz în care biopsia medulară este necesară.

b. hipoplazia eritrocitară şi trombocitară

c. hiatus leucemic

3. **Examenul histopatologic** al ganglionilor limfatici, splinei şi ficatului relevă populație monomorfă blastică.

4. **Alte explorări**: VSH accelerat, creşterea fibrinogenului, acidului uric, tulburări diverse ale hemostazei.

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul pozitiv

Are două obiective:

a.demonstrarea blaştilor în proporţie de peste 30% în sânge sau măduvă

b.stabilirea în mod obligatoriu a subtipului LA.

Subtipurile LA

LAL	LAL_1	limfoblaşti mici, monomorfi, cu nucleoli mici
	LAL_2	blaşti heterogeni, mari şi mici, cu citoplasmă bogată şi nucleoli mari
	LAL_3 (tip Burkitt)	blaşti mari, vacuolizaţi, nuclei tahicromatici, nucleoli mari
LAM	LAM_0	LAM nediferenţiată, blaşti cu fine granule azurofile
	LAM_1	LAM fără diferenţiere
	LAM_2	LAM cu diferenţiere
	LAM_2 b	LAM cu bazofile
	LAM_3	LA promielocitară hipergranulară
	$LAM_{3\,v}$	LA promielocitară microgranulară
	LAM_4	LA mielo-monocitară
	$LAM_{4\,eo}$	LA mielomonocitară cu eozinofilie
	$LAM_{5\,a}$	LA monocitară fără diferenţiere
	$LAM_{5\,b}$	LA monocitară cu diferenţiere
	LAL_6	Eritroleucemia (sindrom Di Guglielmo)
	LAL_7	LA megacariocitară

Diagnosticul diferenţial

1.Formele leucemice se pretează la diferenţiere de: reacţia leucemoidă, mononucleoza infecţioasă, limfocitoza acută, infecţiile bacteriene grave.

Acestea nu prezintă blaşti, nu au afectare globală a hematopiezei iar trombocitele sunt de obicei crescute.

2.Formele aleucemice trebuie deosebite de anemia aplastică şi de sindroamele mielodisplazice. In acestea , biopsia medulară relevă o măduvă osoasă săracă, în primul caz, şi bogată în celălalt caz, cu procente de blaşti sub 20%.

TRATAMENTUL

Obiective:

1.Reducerea numărului celulelor leucemice prin terapia de inducție bazată pe citostatice.

2.Prevenirea recăderilor prin intermediul terapiei de întreținere (chimioterapie și imunoterapie)

3.Reducerea riscului vital cu ajutorul terapiei de susținere (masa eritrocitară, trombocitară, antibioterapie și simptomatice etc).

SINDROMUL MIELOPROLIFERATIV CRONIC (SMC)

Cuprinde următoarele entități: leucemia mieloidă cronică, policitemia vera, mielofibroza idiopatică și trombocitemia esențială.

LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ (LMC)

DEFINIȚIE

LMC sau leucemia granulocitară cronică reprezintă afecțiunea neoplazică a celulei stem pluripotente caracterizată prin proliferarea marcată a seriei granulocitare (medulare și extramedulare) cu păstrarea capacității de diferențiere celulară și având ca marker citogenetic specific cromozomului Philadelphia, citochimic reducerea marcată a fosfatazei alcaline leucocitare. (FAL)

TABLOUL CLINIC

Principalele manifestări clinice ale LMC sunt determinate de creșterea masei granulocitare totale, ele putând să orienteze medicul practician.

1.Debutul este de cele mai multe ori insidios. Uneori boala poate fi descoperită întâmplător, cu ocazia unor investigații de rutină, alteori simptomele se instalează progresiv (în săptămâni sau luni): astenie , adinamie, inapetență, sațietate precoce, balonări, jenă în hipocondrul stâng, greață, dureri retrosternale, transpirații.

Debutul acut este rar și se poate manifesta prin : criză gutoasă, insuficiență renală acută, accident trombotic, hemoragic (priapism, infarct splenic), ruptură de splină, comă secundară leucostazei etc.

2.Faza cronică se caracterizează prin simptomatologie nespecifică, de tipul celei enumerate mai sus, însă mai accentuată.

Examenul fizic general evidențiază semne de valoare deosebită:

a.splenomegalia, semnul cel mai frecvent întâlnit în momentul

diagnosticului (90%), este de obicei importantă, de consistență fermă, dureroasă uneori.

b.hepatomegalia este semnificativă, uneori formând împreună cu splina un bloc tumoral comun;

c.adenopatia este rară;

d.alte semne: paloare, infiltrate cutanate leucemide, leziuni hemoragipare, dureri la palparea sternului, hemoragii retiniene, paralizia nervilor periferici sau cranieni(faciali).

3.Faza accelerată sau de tranziție are durată variabilă sau poate chiar lipsi. Față de cea precedentă se caracterizează prin accentuarea organomegaliei, accentuarea palorii, febră și creșterea frecvenței accidentelor trombo-hemoragice.

4.Faza blastică are tablou clinic superpozabil cu cel al LA , fiind dominată de semnele anemiei severe, ale trombocitopeniei și infecțiilor etc. Hepato și splenomegalia devin impresionante, pot apare adenopatii, infiltrare cutanată, meningeală.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

1.Sânge periferic.

-numărul de leucocite prezintă valori cuprinse între 50.000-300.000/mmc, uneori chiar mai ridicate, formula leucocitară este desfășurată la stânga până la mieloblast, elementele fiind aparent normale morfologic. La debutul fazei cronice, prevalența celulelor blastice este de 0,5-10%. Prezentăm ca exemplu, o formulă leucocitară de LMC, fază cronică: mieloblaști, 1-5%, promielocite, 3-10%, mielocite 10-25%, metamielocite 10-30%, nesegmentate neutrofile 5-10%, segmentate neutrofile 30-50%, bazofile, 5-10%, eozinofile 2-10%, monocite 2-10%, limfocite 1-10%.

Seria granulocitară reprezintă 90-99% din formula leucocitară, eozinofilia și mai ales bazofilia fiind evidente și constante.

– *eritrocitele* sunt ușor reduse numeric la debut, anemia fiind normocromă, rar se evidențiază ușoară poliglobulie.

– *trombocitele* sunt de obicei crescute inițial (1/2 dintre pacienți) sau normale la restul.

In *faza accelerată* tabloul sanguin suferă următoarele modificări: anemia se accentuează, apare trombocitopenia cu modificarea formei trombocitelor, leucocitoza se reduce chiar fără tratament dar crește procentul

de bazofile(> 20%) şi celule blastice (10-30%), apar eritroblaşti.

Criza blastică: metamorfoza se caracterizează prin anemie şi trombocitopenie severă, creşterea procentului de blaşti (>30-40%), cu dispariţia formelor intermediare de maturaţie a granulocitelor (hiatusul leucemic)

2.Măduva osoasă este hipercelulară,cu creşterea raportului granulo-eritrocitar la 10-30/1(faţă de normalul de 4/1.) Seria granulocitară domină frotiul medular, predominând mielocitele şi metamielocitele. Eozinofilia şi bazofilia sunt evidente. Rata mitotică este crescută, ca şi numărul macrofagelor, ce imită celulele Gaucher. Procentul celulelor blastice nu depăşeşte, de obicei, 10-15% dar creşte în faza accelerată.

Faza blastică are aspect medular identic cu LA . Transformarea interesează, la 1/3 din cazuri, linia limfoidă cu aspect de LAL, iar în restul de 2/3 cazuri este non-limfoblastică. Elementul de diagnostic al acestei faze este reprezentat de un procent de mieloblaşti şi promielocite mai mare de 30%.

3.Fosfataza alcalină leucocitară, apreciată prin indicele FAL(adică proporţie de granulocite adulte ce conţin FAL) si care normal este cuprins între 40 şi 100%, scade la o valoare de 0-10%.

4.Cromozomul Philadelphia prezent la peste 90% din cazuri.

5.Alte explorări: creşterea acidului uric în sânge şi urină, a vitaminei B12 şi a transcobalaminei I în ser, a histaminei, a LDH-ului : tehnica PCR este momentan indisponibilă în clinică.

DIAGNOSTICUL

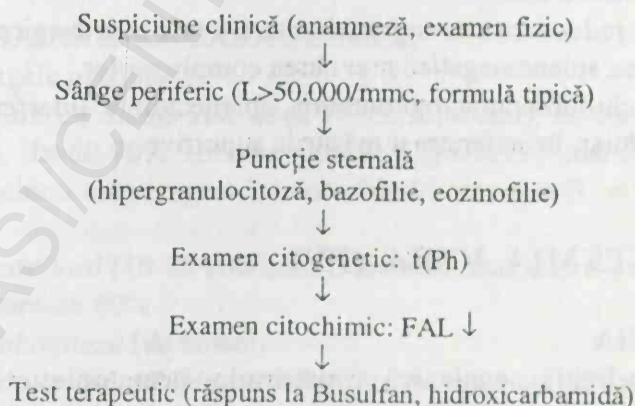


Figura nr. 1 Diagnosticul LMC.

Diagnosticul pozitiv urmează un anume algoritm

Diagnosticul diferențial

1.Reacțiile leucemoide, în care numărul de leucocite nu depășește 50.000/mmc, formula leucocitară nu este deviată decât până la mielocit-metamielocit, lipsesc bazofilia și eozinofilia și splenomegalia, iar FAL este crescută.

2.Celelalte entități ale sindromului mieloproliferativ cronic.

3.Sindroamele mielodisplazice, în care t (Ph) lipsește și , de obicei, apare pancitopenie.

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Durata medie a fazei cronice este de 2-5 ani, cu perioade de remisiune și exacerbare clinico biologică. Durata remisiunilor se reduce pe măsura evoluției, trecerea spre faza acută având loc fie prin intermediul fazei accelerate (cu durata 3-18 luni), fie brusc ; transformarea blastică este severă și are o durată medie de 2-4 luni. De remarcat că sub tratament energic, se poate obține trecerea din faza accelerată într-o a doua fază cronică însă de data aceasta cu durata scurtă.

In general supraviețuirea la 5 ani a LMC este de 25 – 35%, iar la 8 ani de 8 –17%. Rar, faza cronică poate atinge 10 – 15 ani.

Evoluția este grevată de instalarea complicațiilor care determină exitusul: infarct splenic, tromboze și hemoragii digestive, infecții, anemie severă, determinări osoase, pleuro-pulmonare, ale SNC, sau postterapeutice (citopenie, hiperuricemie cu insuficiență renală acută)etc.

TRATAMENTUL

Obiective: reducerea masei granulocitare totale și prevenirea unei noi creșteri, reducerea splenomegaliei și evitarea complicațiilor.

Mijloace: chimioterapia, radioterapia, splenectomia, Interferonul alfa, transplantul medular, leucafereza și măsurile suportive.

POLICITEMIA VERA (PV)

DEFINIȚIA

PV este o boală neoplazică a sistemului hematopietic indusă de afectarea celulei stem pluripotente și caracterizată prin creșterea

hemoglobinei (>17g% la B, şi >16g% la F), a numărului de hematii (mai mare cu > 7.000.000 mmc) şi a volumului sanguin total, la care se asociază în grade variate, leucocitoza şi trombocitoza(panmieloză)

PV este sinonimă cu boala Vaquez, după numele celui care a descris-o prima dată.

TABLOUL CLINIC

Debutul este variat şi sugestiv pentru medicul practician: *a.insidios*, cu cefalee, *vertij,* tulburări vizuale ("praf în ochi", fosfene, scotoame), astenie, scădere ponderală, b. *brusc* printr-un accident trombotic (infarct miocardic, pulmonar sau cerebral) sau hemoragic.

Nu rareori debutul PV este *asimptomatic* descoperirea sa fiind fortuită. Perioada de stare se caracterizează prin acuze diverse şi nespecifice: trombotice şi hemoragice (sindrom Budd-Chiari, gingivoragii, tromboze profunde ale venelor membrelor, embolism pulmonar), neurologice (cefalee, vertij, parestezii, tulburări senzoriale), psihice (depresie, confuzie, halucinaţii), cardiovasculare (angină pectorală, claudicaţie intermitentă), gastrointestinale (ulcer duodenal manifestat prin durere) , prurit generalizat (accentuat de o baie caldă), artralgii, mialgii, dureri osoase etc.

Examenul fizic.

1.Cianoză roşie (eritroza tegumentelor) , cu tentă variabilă în funcţie de anotimp:roşie (vara), indigo (iarna), mai pregnantă la extremităţi.

2.Splenomegalie şi hepatomegalie

3.Hipertensiune arterială prin hipervolemie. Asocierea dintre acele două boli este cunoscută şi sub denumirea de sindrom Gaisbok

EXPLORĂRILE PARACLINICE

1.Sângele periferic :

a.Creşterea numărului de E (7-12 milioane), cu număr normal de reticulocite, Ht=60-90%, Hb mai mare de 17g% la B şi mai mare 16g% la F; masa eritrocitară este exagerată (peste 36ml/kg/corp la B, şi peste 32 ml/kg/corp la F);

b.leucocitoză (10-25.000/mmc), formulă leucocitară deviată la stânga, FAL mai mare de 80%

c.trombocitoză (de obicei)

2.Măduva osoasă; hipercelularitate pe toate seriile (panmieloză), cu raport granulo-eritrocitar normal sau scăzut;

3. Alte modificări: creşteri ale vitaminei B12 şi ale transcobalaminei serice, ale acidului uric, ale histaminei în sânge şi urină, VSH scăzut (sau lipsa sedimentării), exagerarea vâscozității sângelui (de 5-8 ori), saturația în O2 a sângelui arterial peste 92% (semn obligatoriu !).

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Evoluția este fazică:

Faza de eritrocitoză: creşteri ale Hb, E şi Ht; are o durată de 5-25 ani.

Faza de epuizare compensată: Hb, E, Ht cu valori pseudonormale

Faza de epuizare, în care există mielofibroză, hepato-splenomegalie, anemie progresivă, accentuare a imaturității granulocitare, prezență de eritroblaşti (reacție leucoeritroblastică); poate evolua spre LMC.

Faza malignă (în 19% din cazuri), un tablou clinic de LA cu pancitopenie importantă şi cu frecvente complicații.

Supraviețuirea medie a PV este comparabilă ce cea a indivizilor sănătoşi de aceeaşi vârstă. Cauzele de deces mai specifice sunt fenomenele trombotice.

MIELOFIBROZA IDIOPATICĂ (MI)

DEFINIȚIA

MI (metaplazia mieloidă cu mielofibroză sau agnogenică) este o boală mieloproliferativă caracterizată prin (1) splenomegalie (2) prezență de eritroblaşti şi granulocite imature în sângele periferic, (3) eritrocite "în picătură" şi (4) fibroză medulară.

Hematopoieza extramedulară este constantă, are localizare hepatică şi splenică şi duce la expansiunea acestor organe.

TABLOUL CLINIC

Debutul este insidios sau cu simptome nespecifice: astenie, adinamie, dispnee, palpitații, jenă abdominală, sațietate precoce, dureri osoase.

Examenul fizic evidențiază una dintre cele mai impresionante splenomegalii, asociată cu hepatomegalie, ambele organe având consistență dură; uneori sunt prezente semnele hipertensiunii portale.

EXPLORĂRI PARACLINICE

1. Sângele periferic

– *leucocitoza* sub 50.000/mmc, cu formulă leucocitară deviată la stânga până la micloblast, bazofilie;

– *anemie progresivă* cu prezență de eritrocite "în picătură" și descărcare de normoblaști;

– trombocite în număr variabil.

2.Măduva osoasă: puncția aspirativă este, de obicei, "albă", impunându-se biopsia.

Celularitatea este redusă, cu multiple anomalii morfologice, iar impregnarea argentică arată o creștere a fibrelor de reticulină.

TROMBOCITEMIA ESENȚIALĂ

DEFINIȚIA

TE este o neoplazie a celulei stem pluripotente caracterizată prin proliferarea predominantă a liniei megakariocitar-trombocitare.

TABLOUL CLINIC

Simptomele subiective și funcționale sunt nespecifice: astenie, adinamie, hemoragii, cefalee, diverse parestezii, tulburări vizuale, prurit, claudicație intermitentă, iar examenul fizic relevă o ușoară hepatomegalie și splenomegalie, fenomene hemoragice cutanate, tromboze la nivelul membrelor inferioare, eritromelalgie, ischemie digitală.

EXPLORĂRI PARACLINICE

1.*Sângele periferic*: trombocitoză depășind frecvent 1.000.000/mmc, cu multiple atipii trombocitare, anemie și leucocitoză ușoare.

2.*Măduva osoasă:* hipercelularitate cu hipoplazie megakariocitară și evidențiere de grupuri foarte mari de trombocite.

3.*Testele de hemostază*: timp de sângerare prelungit, alterarea agregării plachetare.

EXPLORĂRI PARACLINICE

- [illegible] periferic:
- [illegible] sau [illegible], în formă de [illegible] și [illegible] pentru a [illegible];
- [illegible] asociată cu [illegible] de [illegible] în [illegible] și [illegible] de [illegible].

[illegible] și [illegible] variabil.

[illegible]

[illegible]

TROMBOCITEMIA ESENȚIALĂ

DEFINIȚIE

TE este o neoplazie a celulei stem pluripotente caracterizată prin proliferarea predominantă a liniei megacariocitar-trombocitare.

TABLOUL CLINIC

Simptomele subiective și funcționale sunt nespecifice: astenie, [illegible], [illegible], [illegible] diverse [illegible], [illegible] [illegible], [illegible] [illegible] și [illegible] în [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] ischemie digitală.

EXPLORĂRI PARACLINICE

[illegible] periferic: trombocitoză [illegible], [illegible] mari, [illegible] și [illegible];

[illegible] [illegible] hiperleucocitoză cu [illegible] [illegible] și [illegible] [illegible] de [illegible];

[illegible] timp de [illegible] prelungit, [illegible] [illegible]

PATOLOGIA LIMFOIDĂ

LEUCEMIA LIMFATICA CRONICĂ (LLC)

DEFINIȚIA

Leucemia limfatică cronică (LLC) reprezintă o expansiune clonală a limfocitelor aparent mature, cu invadarea treptată a ganglionilor, a țesuturilor limfatice, a măduvei hematogene și, în final, a sângelui circulant.

TABLOUL CLINIC

Boala apare în 75% din cazuri după vârsta de 60 ani, rareori mai timpuriu și niciodată la copii.

Raportul între sexe este de 2/1 în favoarea sexului masculin.

Debutul bolii este insidios, de mai multe ori pacienții fiind asimptomatici și diagnosticați ca urmare a unor teste de rutină. Tabloul clinic mai ales în perioada de stare, este caracteristic.

Semnele generale: astenie, fatigabilitate, reducerea capacității de lucru, scăderea ponderală, transpirații, prurit, etc.

Semne fizice

Adenopatia este semnul clinic cel mai caracteristic și apare la peste 80% dintre pacienții cu LLC. Ganglionii pot fi de mărimi diferite, mobili, nedureroși, de consistență moale sau ușor crescută; uneori se pot dezvolta pachete ganglionare.

În evoluție, adenopatia devine generalizată inclusiv mediastinală și abdominală.

Splenomegalia apare pe parcursul bolii, odată cu invadarea organelor. Este de mărime moderată, de consistență crescută și nedureroasă. In faza finală splenomegalia devine importantă, dură și dureroasă (când se produc infarcte splenice). In acest stadiu poate determina disconfort abdominal prin compresiune pe diverse organe.

Hepatomegalia apare de obicei după splenomegalie, este moderată, de consistență crescută și nedureroasă. Funcția hepatică este rar afectată.

Uneori poate apare icter colestatic, datorită adenopatiilor din hilul hepatic.

Faptul că limfocitele B din LLC își au originea în măduvă și migrează prin sânge explică infiltrarea tuturor organelor. Clinic însă, infiltrarea lor nu determină apariția de simptome specifice, fiind evidențiată doar la examenul necroptic.

Alte semne: frecvente infecții cutanate, mai des stafilococii, secundare gratajului, hemoragii cutaneo-mucoase de tipul purpurei, peteșiilor, gingivoragiilor și epistaxisului.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

1.*Hemoleucograma* pune în evidență leucocitoza, frecvent > 100.000/ mmc, cu limfocitoză > 50% care orientează spre diagnostic.

Limfocitele din LLC au tendința de rupere, în timpul întinderii frotiului, ducând la apariția umbrelor nucleare Gumprecht. Anemia, de tip normocitar, apare inițial în 15% din cazuri și se accentuează pe parcurs, datorită infiltrării medulare și adăugării componentei autoimune; la fel și trombocitopenia.

Iată un exemplu de hemogramă în LLC-B:

E: 2.850.000/mmc; H: 8,5g%, L:140.000/mmc; Formulă leucocitară: segmentate 3%; limfocite 95%; monocite 2%, frecvente umbre nucleare, anizocitoză și hipocromie a E; trombocite: 80.000/mmc.

2.Examenul măduvei osoase relevă un tablou infiltrativ, limfocitar, de tip parcelar, nodular, mixt sau difuz, fiind un indicator al statusului clinic și al prognosticului.

3.Biopsia ganglionară nu este obligatorie. Histologic, ganglionii arată o infiltrare totală cu limfocite, aspect întâlnit și în limfomul limfocitar difuz.

4.Studiul genetic din punctatul sternal a pus în evidență, la aproximativ 25% dintre pacienți, apariția trisomiei 12 în toate celulele leucemice.

5.Testele imunologice

a).examenul fenotipic precizează tipul LLC (limfocit B sau T);

b).electroforeza serică relevă (de la început sau de pe parcursul bolii) hipogamaglobulinemie;

c) testul Coombs direct și indirect, antiglobulinic total, anticomplement și anti-IgG, testul pentru prezența anticorpilor antitrombocitari. - pot fi pozitive

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul pozitiv

Clinic: vârsta peste 60 ani, poliadenopatia, splenomegalia, hepatomegalia, sindromul hemoragipar etc.

Paraclinic: leucocitoza cu limfocitoză aproape absolută în sângele periferic şi în punctatul medular, infiltrarea limfatică (>40%).

Diagnosticul diferenţial

1.*Adenopatii din infecţii cronice:* TBC, mononucleoză infecţioasă, limfocitoză infecţioasă, dar acestea apar mai ales la tineri.

2.*Leucemia prolimfocitară,* care este mai rară, însoţită de la început de splenomegalie tumorală şi de apariţia prolimfocitelor în sângele periferic.

3.*limfoame non-Hodgkin,* mai ales limfomul limfocitar bine diferenţiat, diagnostic confirmat bioptic şi fenotipic.

EVOLUŢIA ŞI PROGNOSTICUL

Boala este agravată de apariţia complicaţiilor.

Complicaţiile LLC sunt frecvente:

a.infecţiile, ce reprezintă cauza majoră de mortalitate, pot fi bacteriene, virale, micotice şi parazitare, având ca localizări frecvente pe cele respiratorii, cutanate şi urinare;

b.cea de-a doua malignitate, cu localizare mai frecventă pulmonară sau intestinală;

c.complicaţiile, produse prin infiltrarea medulară: anemia şi sindromul hemoragic cutaneo-mucos;

d.sindromul icteric, apărut în cadrul AHAI, sau prin compresiunea exercitată de adenopatii la nivelul hilului hepatic;

e.sindromul uremic, determinat de nefropatia urică cronică sau acută, cu insuficienţă renală, mai ales în cursul curelor de citostatice.

TRATAMENTUL

Obiectivul tratamentului în LLC este reducerea masei limfocitare circulante şi a celei infiltrative (din organele limfoide). La pacienţii cu stare generală bună, fără organomegalie importantă şi cu leucocitoză moderată (<50.000/mmc), fără anemie şi trombocitopenie, este preferabil să nu facă tratament, ci numai dispensarizarea pacienţilor, cu 3-4 controale clinico-hematologice pe an.

Mijloacele de tratament în LLC sunt diverse:

1.Chimioterapie; 2. Radiologie; 3.Splenectomie; 4.Leucafereză intensivă; 5.Limfochine şi anticorpi monoclonali.

BOALA HODGKIN(BH)

DEFINIȚIA

BH este o boală neoplazică cu origine la nivelul țesutului limfoid a cărei caracteristică morfologică este celula Sternberg-Reed (S-R)

MORFOPATOLOGIA

Caracteristica histologică a BH este reprezentată de combinația dintre celulele neoplazice (S-R) și cele reactive, benigne.

Celulele S-R sunt celule mari, binucleate cu nuclei veziculoși, conținând fiecare nucleoli proeminenți, eozinofili sau amfofili.

Clasificarea histologică stabilită la Rye (1966), cu importanță prognostică și în strategia terapeutică, valabilă și astăzi, recunoaște 4 tipuri (stadii) histologice ale BH, în funcție de raportul dintre celulele neoplazice și cele benigne, reactive.

1.Tipul cu predominanță limfocitară (PL)

Cu un raport celule neoplazice/celule benigne foarte scăzut, prezintă prognosticul cel mai favorabil.

2.Tipul cu scleroză nodulară (SN) se caracterizează prin noduli microscopici produși prin împărțirea în insule a infiltratului celular de către trame de colagen. Celularitatea din interiorul acestor noduli poate varia de la predominanță limfocitară până la depleție limfocitară. Prognosticul este favorabil.

3.Tipul cu celularitate mixtă (CM)conține un raport celule neoplazice/ celule reactive intermediar. Celulele S-R sunt depistate cu ușurință. Impreună cu tipul cu SN reprezintă majoritatea cazurilor de BH.

4.Tipul cu depleție limfocitară (DL)

Se caracterizează printr-un raport celule neoplazice/celule reactive crescut și are prognosticul cel mai nefavorabil, fiind, în majoritatea cazurilor, diseminat extralimfatic, în momentul diagnosticului.

TABLOUL CLINIC

1.Adenopatia, superficială și profundă , este simptomul dominant în BH. Inițial, sunt interesați unul sau mai mulți ganglioni din aceeași regiune, apoi, treptat, se observă extinderea la tot mai multe grupuri ganglionare, existând tendința de generalizare.

În ordinea descrescândă a frecvenței sunt interesați ganglionii cervicali, apoi cei axilari, supraclaviculari, mediastinali, paraaortici, inghinali, femurali, hilari.

Ganglionii hipertrofiați au dimensiuni variate (mm-cm), sunt indolori, fermi, neaderenți de planurile profunde sau de tegumente.

In cursul evoluției, adenopatia are tendința la formarea de mase tumorale cu consistență mult crescută și la creșterea frecvenței localizărilor profunde.

2.Splenomegalia este prezentă la puțini bolnavi.

3.Hepatomegalia, și mai rară, este dură, netedă și însoțită uneori de icter.

4.Alte determinări viscerale.

Orice organ poate fi afectat de BH, dar mai ales plămânul, osul, pleura și dermul.

a.manifestări respiratorii: tuse, durere toracică, pleurezie;

b.semne osoase: dureri vertebrale, la nivelul bazinului, sternului, coastelor.

Afectarea măduvei osoase, cel mai adesea asimptomatică, este caracteristică stadiilor avansate de boală;

c.simptome nervoase, cea mai importantă fiind compresiunea canalului spinal, ca rezultat al diseminării epidurale a unei tumori de la nivelul ganglionilor paravertebrali, și manifestându-se prin dureri vertebrale, pierderea sensibilității, tulburări sfincteriene etc.

d.determinări ale tubului digestiv, ce pot interesa orice segment al acestuia, dar mai ales stomacul și intestinul, ale căror localizări, diagnosticate și tratate precoce, au un prognostic bun;

e.afectare renală, rară, dar obstrucția uretrală, prin mase ganglionare retroperitoneale, necesită tratament prompt.

5.Simptomele generale, neobligatorii, sunt:

a.febra sau subfebrilitatea, cu durată de 1-2 săptămâni, alternând cu perioade de afebrilitate de durată similară;

b.transpirațiile nocturne, profuze, predominant în jumătatea superioară a corpului;

c.scăderea ponderală cu peste 10% din greutatea bolnavului;

d.*pruritul asociat* adesea cu leziuni de grataj, este mai frecvent în acutizările BH.

EXPLORĂRI PARACLINICE

1.Biopsia ganglionară este cea mai importantă explorare, cea care stabilește diagnosticul de BH; în lipsa ei, aceasta nu poate fi decât suspectată.

2.Examenele radiologice sunt de o deosebită utilitate pentru încadrarea stadială a bolnavilor. Ele constau în radiografii toracice şi osoase, examene baritate ale tubului digestiv, limfografie bipedală.

3.Ecografia, tehnică de mare utilitate pentru evaluarea determinărilor abdominale, poate pune în evidenţă ganglionii din hilul splenic, peripancreatici, paraaortici şi mezenterici.

4.Tomografia computerizată este o investigaţie indispensabilă preterapeutică, aducând informaţii suplimentare privind afectarea ganglionilor profunzi (mediastinali, abdominali) ce nu pot fi obiectivaţi la examenele radiologice şi ecografice.

5.Explorările scintigrafice sunt utilizate pentru punerea în evidenţă a determinărilor hepatice, splenice şi osoase.

6.Biopsia hepatică se impune atunci când se suspectează interesarea ficatului (hepatomegalie şi/sau icter).

7.Alte investigaţii: creşterea VSH-ului (în stadii avansate, semn de activitate), a LDH-ului, a cuprului seric şi a ceruloplasminei (de asemenea semne de activitate), a fosfatazei alcaline serice (semn de afectare hepatică), a fosfatazei alcaline şi calcemiei (în localizările osoase).

Diagnosticul pozitiv

Parcurge 3 etape:

1.Suspiciunea clinică, bazată pe anamneza şi examenul fizic (adenopatia în special).

2.Confirmarea histologică prin biopsie ganglionară, iar dacă adenopatia nu este evidentă, prin splenectomie, toracotomie cu biopsie a ganglionilor mediastinali, laparatomie etc., cu precizarea tipului histologic.

3.Stadializarea, adică aprecierea extinderii bolii la momentul diagnosticului.

Din anul 1989 se foloseşte clasificarea de Cotswolds (Marea Britanie).

Clasificarea Cotswolds a BH

Stadiu	Caractere
I.	Afectarea unei singure grupe ganglionare sau structuri limfatice(ex. splină, timus, inel Waldayer)
II.	Interesarea a două sau mai multor grupe ganglionare de aceeaşi parte a diafragmului (numărul grupelor afectate se

notează cu un index,ca de exemplu II_3

III. Afectarea de grupe ganglionare sau de structuri limfatice de ambele părți ale diafragmului

IV. Interesarea de structuri extralimfatice, cu excepția celor desemnate cu "E"

A: fără simptome generale

B: cu semne generale: febră, transpirații profuze, scădere ponderală cu peste 10% în ultimele 6 luni.

Exemplu:

Stadiul clinic este II_3 B: trei grupe ganglionare supradiafragmatice.

Stadiul patologic este IVB: biopsia hepatică a evidențiat afectarea ficatului, nu și a măduvei osoase.

Diagnosticul diferențial

1.Limfoame non-Hodgkiniene, pe baza criteriilor histologice.

2.Adenopatii benigne: mononucleoza infecțioasă, tireotoxicoză, afecțiuni autoimune, toxoplasmoză, TBC ganglionar.

3.Adenopatii metastatice ale carcinoamelor: gastrice (mai ales ganglionul Virchow-Troisier, supraclavicular stâng), pulmonare (cu adenopatii supraclaviculare sau mediastinale)etc.

4.Sarcoidoză.

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Evoluția naturală a BH este spre diseminare, mai întâi pe cale limfatică apoi și hematogenă. Durata de supraviețuire depinde de:

a.stadiul clinic al bolii: cu cât boala este mai puțin extinsă, cu atât prognosticul este mai bun;

b.tipul histologic, cele mai favorabile fiind tipurile cu PL și SN;

c.concentrația de celule neoplazice și mărimea masei tumorale;

d.simptomele generale: prezența lor semnifică un prognostic mai rezervat;

e.vârsta: pacienții peste 40 de ani au un prognostic mai nefavorabil decât cei mai tineri.

Complicațiile posibile sunt: infecțiile (bacteriene, virale, fungice), ce apar pe fondul imunodeficienței induse atât de boală, cât și de tratament, insuficiența medulară prin invazie și terapie, compresiunile produse de

masele ganglionare (mediastinale, abdominale), manifestările neurologice prin compresiune de către formațiuni tumorale ganglionare şi prin tasări osoase, a doua neoplazie(mai ales leucemii acute mieloblastice), efecte toxice hepatice post terapeutice.

TRATAMENTUL

Obiectivul obligatoriu pentru toți pacienții cu HB este curativitatea, tratamentul paleativ fiind o opțiune acceptabilă doar atunci când tentative repetate de vindecare au eşuat şi nici un protocol terapeutic nu pare a fi rezonabil.

Mijloace: tratamentul chirurgical, radioterapia şi chimioterapia.

LIMFOAMELE MALIGNE NON-HODGKINIENE (LNH)

DEFINIȚIA

Termenul de LNH desemnează un grup heterogen de afecțiuni neoplazice, care rezultă din proliferarea celulelor implicate în răspunsul imun (limfocite B, limfocite T, monocite, histiocite).

MORFOPATOLOGIA

Criteriul esențial, după care s-au întocmit cele mai multe clasificări ale LNH, este aspectul histologic, respectiv tipul celular implicat în proliferare. Problema cea mai dificilă a fost și rămâne modul de interpretare a celulei proliferante, ceea ce a dus la apariția unui (prea) mare număr de sistematizări.

In 1970 s-a emis clasificarea de lucru WF (Working Formulation), ca un limbaj comun, a cărei valabilitate se menține și azi, deși omite câteva subtipuri histologice importante: lifoamele T-celulare (mycozisul fungoides, sindromul Sézary), limfoamele țesuturilor limfoide asociate mucoaselor (MALT), limfoamele T-celulare asociate cu HTLV-1 etc.

Clasificarea WF a LNH

	Tipul	Echivalentul în clasificarea Rappaport	Supraviețuirea medie (ani)*	Proporția din totalul LNH %
I.Grad mic de malignitate				
A.	LNH cu limfocite mici	LNH limfocitic bine diferențiat	5,8	3,8
B.	LNH folicular cu celule mari	LNH folicular slab diferențiat	7,2	22,5
C.	LNH folicular mixt cu celule mici clivate și celule mari	LNH folicular mixt limfocitic și histiocitic	5,1	7,7
II. Grad mediu de malignitate				
D.	LNH folicular predominant cu celule mari	LNH folicular histiocitar	3	3,8
E.	LNH difuz cu celule mici clivate	LNH difuz slab diferențiat	3,4	6,9
F.	LNH difuz cu celule mari și mici	LNH difuz mixt limfocitar și histiocitar	2,7	6.7
G.	LNH difuz cu celule mari clivate și neclivate	LNH difuz histiocitar	1,5	19.7

III.Grad mare de malignitate				
H.	LNH imunoblastic	LNH difuz limfoblastic	1,3	7,9
I.	LNH limfoblastic	LNH difuz nediferențiat	2	4,2
J.	LNH cu celule mici neclivate -Burkitt -non Burkitt	LNH difuz nediferențiat	0,7	5

* Supraviețuirea este rezultatul terapiei convenționale (radioterapie ± polichimioterapie)

TABLOUL CLINIC

1.Debutul insidios este de regulă greu sesizabil de către bolnav și se caracterizează prin: adenopatia unică sau multiplă, superficială sau profundă (mediastin, abdomen), având de obicei dimensiuni mari (>3cm), fiind nedureroasă, de consistență fermă și aderentă de planurile anatomice învecinate.

Specifice pentru LNH sunt localizările în sfera ORL (inel Waldayer), *digestivă* (MALT), cutanată (mycozis fungoides), *retroperitoneală.*

Debutul extraganglionar: gastro-intestinal, hepatic, splenic, osos, cutanat, pulmonar, cerebral, tiroidian, testicular, renal, ovarian etc este totuși mult mai rar și pune probleme de diagnostic diferențial.

2.Perioada de stare

Adenopatia, ce se generalizează și, uneori, își modifică aspectul clinic (mărime, consistență).

Semnele de localizare specifice, depind de organele afectate: sindrom respirator, în afectările supradiafragmatice și/sau pulmonare, fenomene digestive, în interesări ale ganglionilor subdiafragmatici și/sau ale organelor digestive, semne neurologice (hipertensiune intracraniană, pareze, paralizii), dureri osoase și articulare etc;

Semnele generale: astenie, scădere ponderală, subfebrilitate, transpirații nocturne, ce pot apărea încă de la debut; ele indică o formă avansată a LNH.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

1.Biopsia ganglionară sau a organului afectat precizează singură diagnosticul pozitiv, fiind, deci, obligatorie.

2.Biopsia măduvei osoase se efectuează atunci când determinarea primară este la nivelul măduvei (în rest este utilă pentru stadializare).

3.Evaluarea toracelui.

a.radiografii, ce evidențiază adenopatiile mediastinale și hilare, efuziunile pleurale și leziunile pulmonare;

b.tomografie computerizată (CT), care stabilește modificările pulmonare și mediastinale, unele neconcludente radiologic;

c.toracocenteză și biopsie pleurală, utile în LNH pleural.

4.Explorarea abdomenului

a.CT necesară pentru aprecierea adenopatiilor abdominale (retroperitoneale, mezenterice, portale și ale altor grupuri ganglionare), a splenomegaliei, a proceselor înlocuitoare de spațiu (hepatice, splenice, renale)etc:

b.limfoangiografie bipedală, folositoare depistării adenopatiilor periaortice și iliace (nu și a celor mezenterice și portale); mai ales preoperator, orientând chirurgul în efectuarea laparatomiei;

c.ecografie abdominală, cu valoare relativ redusă în LNH.

5.Evaluarea tractului gastrointestinal

a.Pasaj baritat, irigografie, examinări endoscopice±biopsie etc.

6.Investigarea SNC

a.examen LCR (mai ales în LNH cu grad mare de malignitate);

b.CT a creierului.

7.Alte teste utile pentru aprecierea extinderii LNH, dar rareori disponibile: rezonanță magnetică nucleară (RMN), scintigrafie cu Ga^{69} (necesară depistării bolii reziduale) , scintigrafie osoasă cu Tc^{99} pentru obiectivarea leziunilor osoase incipiente (indicată, mai ales, când există creșteri ale calcemiei și ale FAL serice), analize cromozomiale, de genetică moleculară, imunofenotipizare etc.

8.Explorările biologice și chimice: leucograma completă (importantă în formele medulare cu descărcare periferică, și pentru monitorizarea tratamentului citostatic); testul Coombs direct (pozitiv în LNH asociate cu AHAI); VSH-ul, electroforeza, imunoelectroforeza, calcemia, FAL serică, testarea HIV etc.

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul pozitiv

Se bazează exclusiv pe examenul histopatologic al biopsiei sediului bolii (ganglionar și/sau extraganglionar). Când acesta este neconcludent și totuși există suspiciunea clinică de LNH, sunt necesare investigații de finețe,

care să confirme evoluția clonală a celulelor proliferante (analize genetice, moleculare, cromozomiale), și să detecteze boala în stadii subclinice (RMN, scintigrafii).

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

In lipsa tratamentului LNH evoluează spre generalizare, necunoscându-se remisiuni spontane ale acestei afecțiuni.

Sub tratament, supraviețuirea depinde de un complex de factori, cei mai importanți fiind: gradul de malignitate, stadiul clinic, sensibilitatea sau rezistența față de citostatice, asociațiile morbide, vârsta etc.

Decesul se produce fie prin evoluția bolii, fie prin complicații (infecții, insuficiență cardiacă, renală, medulară).

TRATAMENTUL

Principii

1.Stabilirea cu exactitate a variantei histologice și a stadiului clinic.

2.Aprecierea oportunității tratamentului antitumoral specific (citostatice, iradiere).

3.Individualizarea protocolului terapeutic, ținând cont de vârsta pacientului, asocierile morbide, reacțiile adverse posibile ale tratamentului.

4.Obținerea remisiunii complete (RC) și apoi consolidarea acesteia. In caz de eșec sau de recădere, tratamentul se reia cu regimuri antitumorale mai agresive.

Obiective

1.Obținerea unei RC(chiar vindecare), pentru LNH cu grad mic de malignitate și în stadii incipiente.2.Obținerea unor remisiuni, chiar parțiale, îndelungate, în LNH cu grad mediu și marc dc malignitatc.

3.Tratamentul paleativ, pentru formele avansate.

MIELOMUL MULTIPLU (MM)

DEFINIȚIA

MM, plasmocitomul sau boala Kahler este o afecțiune produsă prin proliferarea neoplazică a plasmocitelor ce sintetizează cantități crescute de imunoglobuline (Ig) sau fragmente ale acestora.

ETIOPATOGENIA

Incidenţa maximă a MM corespunde decadei a 7-a de viaţă.

Cauza bolii este necunoscută. Se presupune între altele, rolul interleukinei-6, ca factor de creştere pentru plasmocite.

MORFOPATOLOGIA

MM se poate localiza în orice ţesut şi organ, dar cel mai afectat este sistemul osos şi în special oasele plate (calotă, bazin, vertebre etc). Proliferarea tumorală a plasmocitelor determină distrugerea scheletului, cu apariţia de tasări şi fracturi, cauze ale manifestărilor neurologice. La nivelul rinichiului pot apărea: degenerescenţă tubulară, depuneri glomerulare de amiloid şi infiltraţii difuze plasmocitare, fenomen ce are loc, de asemenea, şi în ficat, în ganglioni şi splină.

FIZIOPATOLOGIA

MM induce perturbări prin:

- gamapatia monoclonală (Ig sau lanţuri uşoare);
- proliferarea tumorală, cu interesarea scheletului, citopenie şi diverse compresiuni;
- hiperproteinemie, cu creşterea vâscozităţii sângelui, sindroame hemoragipare etc.

TABLOUL CLINIC

Este variat, în funcţie de particularităţile morfologice şi fiziopatologie ale fiecărui caz în parte.

1.Manifestările osoase

a.durere osoasă, localizată mai frecvent la nivelul coloanei vertebrale şi bazinului, dar în evoluţie se poate generaliza. Ea poate fi surdă iniţial, apoi severă, ducând chiar la imobilizare.

La examenul fizic se evidenţiază tumefacţii (craniu, coaste, claviculă, vertebre, bazin), fracturi patologice la traume minore (strănut, tuse, mişcări).

2.Manifestări neurologice: paraplegii, pareze diverse (sciatice, intercostale etc).

3.Alte semne: paloare (prin anemie), hemoragii diverse (epistaxis, gingivoragii, retiniene), insuficienţă renală, litiază urică, splenomegalie, infiltrate pulmonare, infecţii etc.

In 2-10% din cazuri, MM apare ca tumoră solitară.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

1.Sângele periferic relevă anemie normocitară, normocromă cu evidenţierea pe frotiu a "fişicului" eritrocitar, uneori modificări leucocitare, trombocitare şi ale hemostazei.

2.Măduva osoasă evidenţiază plasmocitoză (depăşind 20% din celularitatea medulară şi putând ajunge la 90%), adesea cu anomalii diverse, nucleare şi citoplasmatice.

3.Examenul radiologic relevă: liza oaselor (calotă, bazin, coaste), ca zone transparente, tumefacţii, uneori fracturi.

4.Gamapatia monoclonală se detectează prin electroforeză şi dozări de Ig. Aproximativ 60% dintre pacienţi prezintă creşteri ale IgG (>3,5g%), 20% ale IgA(:2g%) şi în fine, 20%, ale lanţurilor uşoare de Ig: formele cu IgD, IgE, IgM sunt rare, iar 1% dintre MM nu au asemenea tulburări.

5.Hiperproteinemia (peste 9-10 g%).

6.Alte investigaţii: VSH accelerat, crioglobulinemie, hipercalcemie şi hipercalciurie, LDH seric şi creatinină crescute etc.

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul pozitiv se bazează pe criterii general valabile.

Criterii majore	-diagnostic histopatologic prin biopsie de ţesut -plasmocitoză medulară > 30% -prezenţa gamapatiei monoclonale (:3,5g% pentru IgG, >2g% pentru IgA), excreţie de lanţuri uşoare în urină(.1g/zi în absenţa amiloidozei)
Criterii minore	-plasmocitoză medulară: 10-30% -prezenţă de Ig monoclonală la cifre inferioare celor de mai sus -leziuni litice osoase -IgM normale <0,05%, IgA normale <0,1g% sau IgG normale <0,6g% (normal = fiziologic ca sursă şi funcţie)

Diagnosticul este confirmat prin prezenţa:

a.unui criteriu major + un criteriu minor, sau

b.trei criterii minore.

EVOLUŢIA ŞI PROGNOSTICUL

MM este o boală malignă cu evoluţie gravă, incurabilă.

Remisiunea obţinută iniţial prin chimioterapie nu depăşeşte în medie 18 luni, iar supravieţuirea medie este de 30-36 luni (doar 4% dintre pacienţi au speranţă de viaţă de 10 ani).

HEMOSTAZA NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ

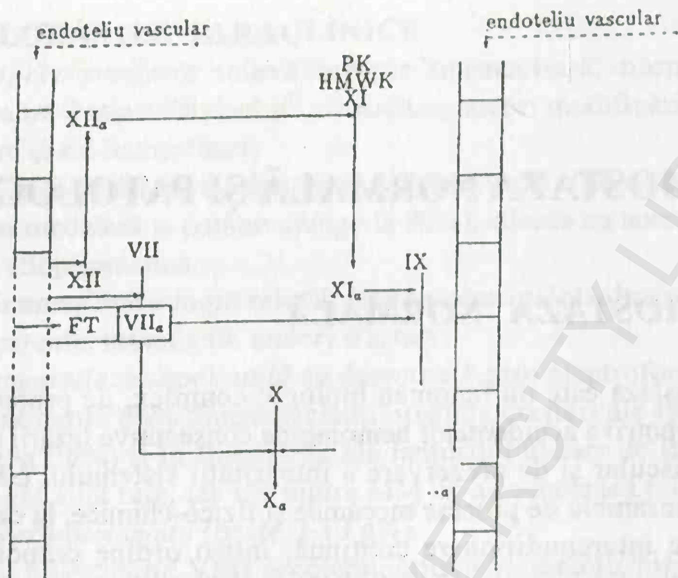
HEMOSTAZA NORMALĂ

Hemostaza este un fenomen biologic complex, de protecție a organismului împotriva accidentelor hemoragice consecutive lezării sau alterării peretelui vascular și de prezervare a integrității sistemului circulator. Ea implică un ansamblu de procese mecanice și fizico-chimice, la care participă în raport de intercondiționare continuă, într-o ordine cronologică bine definită, factori tisulari, vasculari, trombocitari și umorali. Aceștia alcătuiesc un veritabil aparat hemostatic, ale cărui componente constitutive esențiale sunt:

– peretele vascular
– trombocitul și
– factorii plasmatici (faza fluidă).

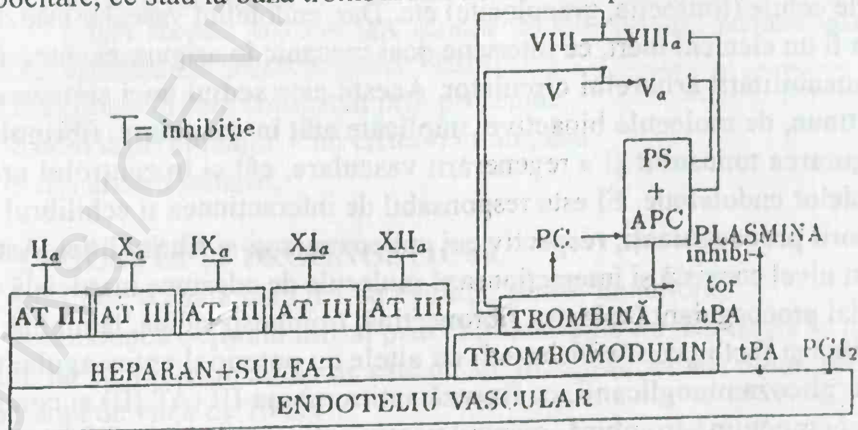
Peretele vascular.

Peretele vascular participă la realizarea integrității aparatului circulator, prin efectul de barieră „mecanică" asupra compartimentului intravascular, asigurând în concomitență permeabilitatea selectivă pentru oxigen, nutrienți, unele celule (limfocite, granulocite) etc. Dar, endoteliul vascular este departe de a fi un element inert, ce intervine doar mecanic în asigurarea integrității și permeabilității arborelui circulator. Acesta este sediul unei sinteze active, continue, de molecule bioactive, implicate atât în coagulare, fibrinoliză, în asigurarea tonusului și a regenerării vasculare, cât și în controlul creșterii celulelor endoteliale. El este responsabil de interacțiunea și echilibrul dintre factorii procoagulanți, respectiv cei anticoagulanți și fibrinolitici. Astfel, la acest nivel coexistă și interacționează molecule de adeziune matricială cu potențial procoagulant (colagen, fibronectină, trombospondină, laminină, vitronectină și factor von Willebrand) cu altele cu potențial anticoagulant, cum sunt: glicozaminoglicanii, ce fixează antitrombina III (AT III) și complexul trombomodulină-trombină, esențial pentru activarea proteinei C.



Activitatea procoagulantă a endoteliului vascular

Injuria vasculară chirurgicală, traumatică, accidentală, cele induse chimic, fizic sau prin agenți biologici (virusuri, rickettsii, toxine, anticorpi, complexe imune) determină stimularea celulelor endoteliale, eliberarea de factori tromboplasmatici tisulari cu o consecutivă reacție în lanț, de activare trombocitară și a factorilor plasmatici ai hemostazei. Condiția unei hemostaze primare eficace este aptitudinea vasului de a reacționa prin vasoconstricție, cu încetinirea secundară a circulației sanguine și cu realizarea agregatelor trombocitare, ce stau la baza trombusului hemostatic provizoriu, trombocitar.



Mecanisme și factori endoteliali cu efecte anticoagulante

Trombocitele

Trombocitele sunt fragmente anucleate de citoplasmă megacariocitară, cu diametru de 2,5 μ și grosime 0,5 – 1 μ. In ciuda acestor particularități, dotate cu un echipament enzimatic bogat și cu un aparat mitocondrial activ, ele sunt în măsură să aibă nu numai atribute de rezervor și transportor al anumitor substanțe (amine vasoactive, proteine plasmatice etc.), ci și de elemente celulare active din punct de vedere metabolic, capabile de biosinteză (în principal pentru prostaglandine și tromboxan) și de activitate hemostatică complexă.

Pe membrana trombocitară se află o multitudine de receptori, programați spre a recunoaște structurile subendoteliale, expuse ca urmare a lezării vasculare: integrine β_1 (receptorul pentru fibrinonectină și colagen), integrine β_3 (complexul GP II b – III a, ce fixează fibrinogen), factor von Willebrand (vWF) și vitronectina și neintegrine (complexul GP I b-IX), care fixează vWF. Grație lor, trombocitul participă la hemostază prin proprietățile sale elementare de adeziune, agregare, capacitate de "release" și de retracție, ca și prin factorii săi proprii, "autohtoni", în interconexiune cu cei plasmatici absorbiți sau adsorbiți, interferându-se astfel în procesele de coagulare și fibrinoliză.

Factorii plasmatici.

Factorii plasmatici de natura electrolitică, lipoprotidică sau protidică, dețin o acțiune coagulantă sau anticoagulantă.

Factorii de coagulare II, VII, IX și X sunt sintetizați în ficat, dependent de vitamina K; factorii I, V, VIII și XIII sunt activabili din proteoliza trombinică, iar factorii XI, XII, ca și kininogenul cu greutate moleculară mare (HMWK) și prekalicreina, activabili prin suprafețele udabile, sunt denumiți factori de contact.

Inhibitorii coagulării

Dețin o valoare decisivă în realizarea hemostazei normale:

-*antitrombina III (AT III)* este inhibitorul cel mai puternic al trombinei și al factorului X_a, XI_a, XII_a,, kalicreinei și plasminei;

– *cofactorul II al heparinei* (HC II) succede AT III în puterea de inactivare a trombinei, fără a influența însă factorul X_a;

– α_2 *macroglobulina și* α_2 antitripsina au efecte antitrombinice modeste; proteina C și cofactorul ei, proteina S, inactivează cofactorul V_a și VIII:C, și stimulează fibrinoliza prin inhibarea inhibitorului activatorului

Factorii plasmatici ai hemostazei

Factorul		Acțiunea	Locul de sinteză	Timpul de înjumătățire
I	Fibrinogen	Substrat	Ficat	2-4 zile
II	Protrombină	Serin-protează	Ficat	2-3 zile
III	Tromboplastină tisulară	Receptor/ Cofactor	Tesuturi	-
IV	Ca^{++}	-	-	-
V	Proaccelerină	Cofactor	Ficat, celule endoteliale megacariocite	12-36 ore
VII	Proconvertină	Serin-protează	Ficat	4-6 ore
VIII	Factor antihemofilic A	Cofactor	Ficat, celule endoteliale megacariocite	8-12
vWF Ag	Factor von Willcbrand	Cofactor		
IX	factor Christmas	Serin-protează		18-24
X	Factor Stuart-Power	Serin-protează	Ficat	2 zile
XI	Factor Rosenthal	Serin-protează	Ficat	60-80 ore
XII	Factor Hageman	Serin-protează	Ficat	40-50 ore
XIII	Factor stabilizator de fibrină	Transglutaminază	Ficat,megacariocite	6-8 zile
PK	Factor Fletcher	Serin-protează	Ficat	-
HMWK	Factor Fitzgerald	Cofactor	Ficat	-
Proteină S		Cofactor	Ficat	-
Proteină C		Inhibitor	Ficat	4-6 ore
AT III		Inhibitor	Ficat	2-5 zile
Antiplasmină		Inhibitor	Ficat	-
Inhibitor al activatorului plasminogenului		Inhibitor	Ficat	-
α_2-Macroglobulină		Inhibitor	Ficat	-
Plasminogen		Serin-protează	Celule endoteliale	-
Activator de plasminogen		Serin-protează	Celule endoteliale și megacariocite	-

plasminogenului (PAI); această funcționalitate este mediată prin APC (activated protein C), generată prin activarea căii proteinei C de către complexul trombină/trombomodulină de pe suprafața glicoproteică a endoteliului vascular;

– *metaboliții trombocitari* ai ciclooxigenazei (PGI - prostaciclina) sunt antiagregante puternice, cu concomitente efecte vasodilatatoare.

Mecanismul hemostazei şi derularea sa secvenţională

Hemostaza, în desfăşurarea ei cronologică, poate fi schematizată în următoarele etape:

-etapa vasculo-plachetară

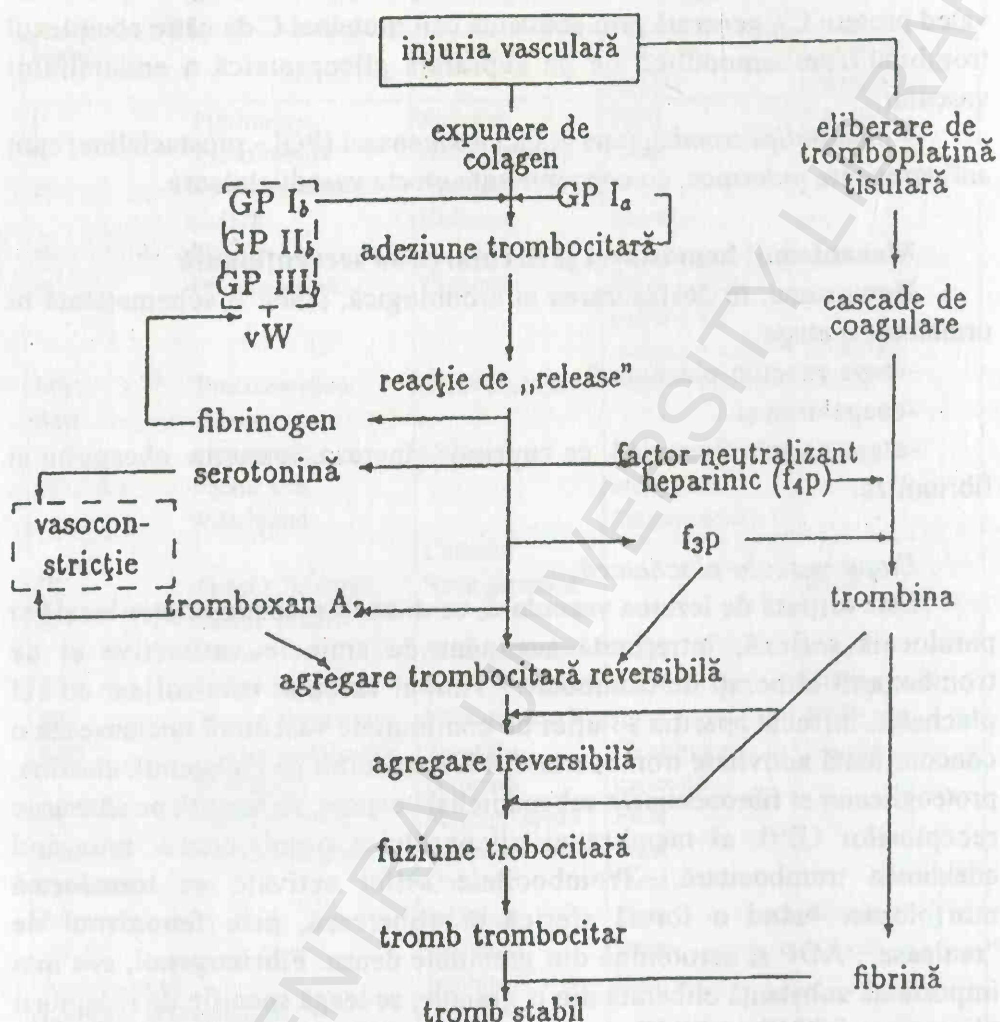
-coagularea şi

-etapa trombodinamică, ce cuprinde sinereza, retracţia cheagului şi fibrinoliza.

Etapa vasculo-plachetară

Este iniţiată de lezarea vasculară, ce duce la vasoconstricţie locală şi paralocală reflexă, întreţinută secundar de aminele vasoactive şi de tromboxanii eliberaţi de trombocite. Timpul vascular este solidar cu cel plachetar, întrucât apariţia soluţiei de continuitate vasculară declanşează o concomitentă activitate trombocitară. vWF, adsorbit pe colagenul, elastina, proteoglicanii şi fibronectinele subendoteliale expuse, se fixează pe situsurile receptorilor GPIb ai membranei glicoproteice trombocitare, inducând adeziunea trombocitară. Trombocitele astfel activate se transformă morfologic, luând o formă sferică şi eliberează, prin fenomenul de "realease", ADP şi serotonină din granulele dense. Fibrinogenul, cea mai importantă substanţă eliberată din α granule, se leagă specific de receptorii glicoproteici GPIIb şi GP IIIa trombocitari, facilitând progresiunea agregării. Concomitenta declanşare, prin F3p, a cascadei coagulării, duce la formarea trombului de fibrină. In final, trombocitele aderă de fibrină prin receptorii GPIIb şi GPIIIa, realizând trombul fibrino-trombocitar stabil. Calea de activare a prostaglandinelor, cu punct de plecare de la acidul arahidonic eliberat din trombocit, prin intermediul ciclooxigenazei, duce la formarea de tromboxan A2(TXA_2), un puternic agent agregant şi vasoconstrictor.

Schema hemostazei provizorii

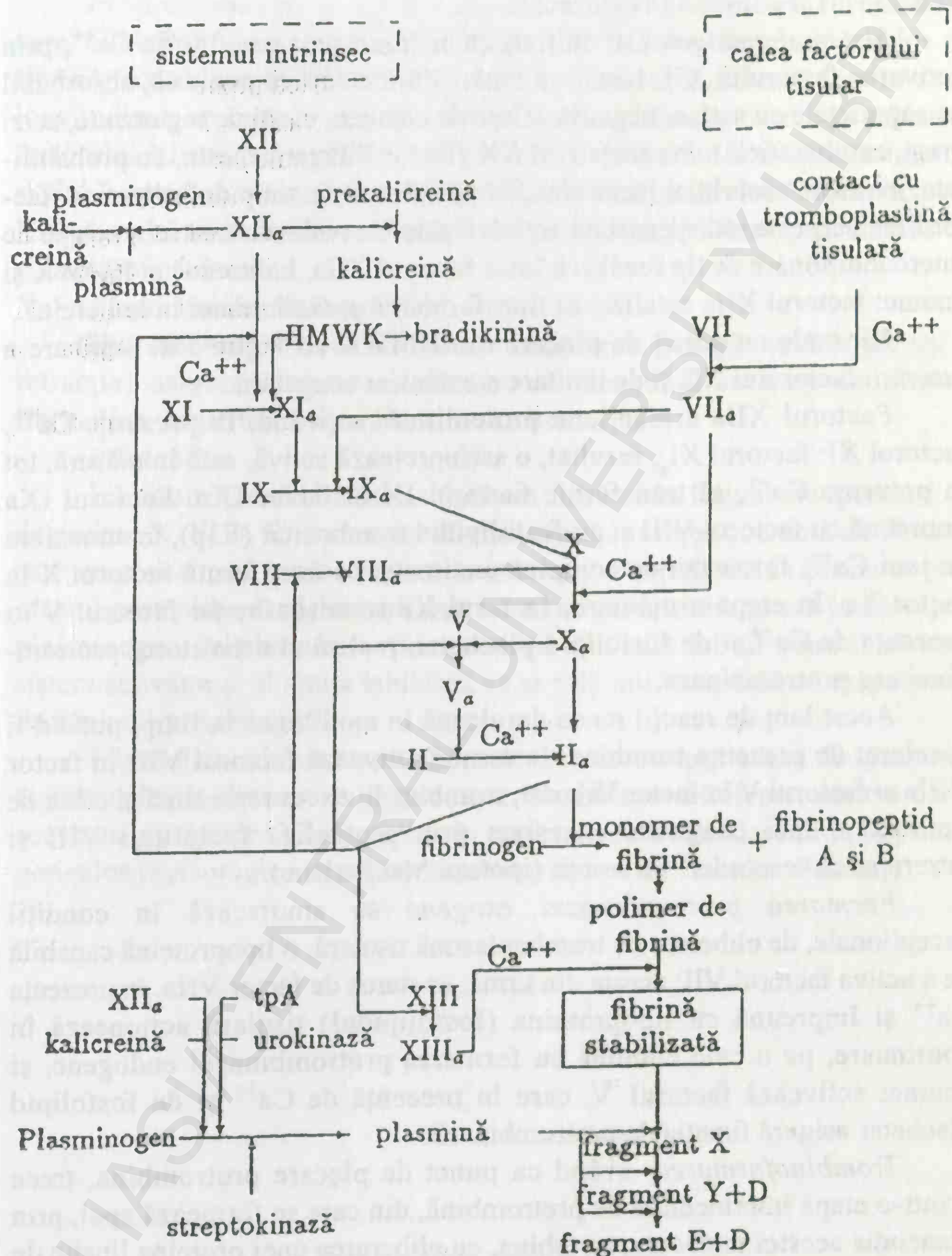


Coagularea

Etapă decisivă hemostazei, responsabilă de consolidarea cheagului trombocitar prin textura de fibrină, asigură o hemostază durabilă și de calitate.

Coagularea este un proces înlănțuit, autoactivat, în care intervin numeroși factori plasmatici, trombocitari și tisulari și care are ca finalitate formarea trombului de fibrină. Ea se desfășoară în mai multe stadii: formarea protrombinazei, trombinoformarea și fibrinoformarea.

Schema coagulării şi fibrinolizei



Formarea complexului protrombinazic este prima etapă a coagulării. Protrombinaza, produsul final al acesteia, se formează pe două căi: endogenă (intrinsecă) şi exogenă (extrinsecă).

Sistemul endogen este iniţiat, chiar în absenţa ionului de Ca^{++}, prin activarea factorului XII, factor cu încărcătură electrică pozitivă, absorbabil pe suprafeţele cu sarcini negative (fibre de colagen, elastină, tegumente, acizi graşi, caolin, sticlă). Prezenţa HMWK (factor Fitzgerald)este, cu probabilitate, necesară absorbţiei factorului XII pe substrat, în timp de kalicreina (factor Fletcher) este indispensabilă activării sale. Se realizează astfel o relaţie de intercondiţionare de tip feedback între factorul XIIa, kalicreină şi HMWK şi anume: factorul XIIa catalizează transformarea prekalicreinei în kalicreină.

Kininele cu punct de plecare din HMWK au acţiune de inhibare a activării factorului XII şi de limitare a extensiei coagulării.

Factorul XIIa are acţiune proteolitică, activând, în prezenţa Ca^{++}, factorul XI: factorul XI_a, rezultat, o serinprotează activă, este în măsură, tot în prezenţa Ca^{++}, să transforme factorul IX în factor IXa. Factorul IXa împrcună cu factorul VIII şi cu fosfolipidul trombocitar (F3p), în atmosfera de ioni Ca^{++}, formează un complex enzimatic ce transformă factorul X în factor Xa. In etapa următoare, factorul Xa se adsoarbe pe factorul V în prezenţa de Ca^{++} şi de fosfolipid plachetar, realizând activatorul protrombinei sau protrombinaza.

Acest lanţ de reacţii nu se derulează în mod liniar în timp, putând fi accelerat de prezenţa trombinei în urme (activează factorul VIII în factor VIIIa şi factorul V în factor Va); dar, trombina în exces reprezintă şi calea de limitare a unei coagulări excesive, prin proteoliza factorului VIII şi întreruperea "cascadei" de reacţii (ipoteza MacFarlane).

Formarea protrombinazei exogene se amorsează în condiţii excepţionale, de eliberare de tromboplastină tisulară, o lipoproteină capabilă de a activa factorul VII; acesta din urmă, în starea de factor VIIa, în prezenţa Ca^{++} şi împreună cu lipoproteina (fosfolipidul) tisulară acţionează în continuare, pe o cale comună cu formarea protrombinazei endogene, şi anume: activează factorul V, care în prezenţă de Ca^{++} şi de fosfolipid plachetar asigură funcţia de protrombinază.

Trombinoformarea, având ca punct de plecare protrombina, trece printr-o etapă intermediară de pretrombină, din care se formează apoi, prin disociaţia acestei molecule, trombina, cu eliberarea unei proteine lipsite de activitate în procesul de coagulare. Trombinoformarea se desfăşoară sub

acțiunea enzimatică a protrombinazei active, factorii VII și V deținând un rol de accelerare a formării de trombină.

Fibrinoformarea se desfășoară sub acțiunea proteolitică a trombinei, care, eliberând fibrinopeptidele A și B, duce la formarea monomerilor de fibrină; aceștia, prin schimbarea polarității, se polimerizează lent în sens longitudinal, apoi transversal, formând fibrina solubilă, care, sub acțiunea factorului XIII și a Ca^{++}(la rândul lui factorul XIII fiind activat de trombină și Ca^{++}), se solidifică și realizează trombul de fibrină insolubilă. Tot factorul XIII stimulează proliferarea fibroblastică, asigurând, în final, prin sinteza de colagen, vindecarea.

Etapa trombodinamică

Este alcătuită dintr-o succesiune de procese: primele două (sinereza și retracția) asigură structura definitivă a cheagului, în timp ce ultima, fibrinoliza, constituie etapa distructivă a hemostazei.

Fibrinoliza

Fibrinoliza, definită prin scindarea fibrinei în fragmente (produși de degradare X, Y, D, E), ce nu pot să reconstituie o rețea coerentă de fibrină, este un mecanism protector, antitrombotic, esențial. Ea se produce prin efectul proteolitic al plasminei, enzimă ce se găsește sub formă inactivă, de plasminogen, în plasmă. Acțiunea sa se află sub dublul control al unui sistem activator și al altuia inhibitor, ce se află într-un echilibru, responsabil de fibrinoliza fiziologică.

Fibrinoliza, ultima etapă a hemostazei, are scopul inițial de ajustare a trombusului la dimensiunile necesare hemostazei eficiente, pentru ca în secvența următoare să îndepărteze în totalitate un tromb devenit inutil, chiar periculos (hemoragie sistată, continuitatea peretelui vascular refăcută).

PATOLOGIA HEMOSTAZEI

Diatezele sau sindroamele hemoragice definite prin tendința congenitală sau dobândită la hemoragii spontane sau post-traumatice reprezintă expresia clinică a patologiei hemostazei.

Pe baza factorului hemostatic prioritar afectat, ele pot fi clasificate în:
– boli hemoragice prin leziuni ale peretelui vascular;
– boli hemoragice de origine trombocitară și
– boli hemoragice prin tulburări ale factorilor de coagulare.

Primele două grupe sunt reunite și sub termenul de purpure (vasculare și trombocitare), în timp ce grupa a treia este sinonimă cu termenul de coagulopatii.

I. BOLI HEMORAGICE PRIN LEZIUNI ALE PERETELUI VASCULAR

DEFINIȚIA

Bolile hemoragice prin anomalii ale peretelui vascular formează o grupă heterogenă de afecțiuni, caracterizate din punct de vedere clinic prin sindrom purpuric, determinat de alterarea morfologică sau funcțională, constituțională sau dobândită a structurilor vasculare și a țesutului perivascular.

ETIOPATOGENIA

Purpurele vasculare pot să aibă la origine o lezare constituțională sau dobândită a structurilor vasculare.

Anomaliile structurale cu substrat genetic ereditar sunt reprezentate de:
– teleangiectazia hemoragică-ereditară (boala Rendu-Osler-Weber);
– angiomatoza cutaneo-digestivă (blue-rubber-bleb);
– ataxia telangiectatică (sindrom Louis-Bar);
– angiomaza retinocerebeloasă Sturge-Weber și angiomatoza encefalotrigeminală von Hippel-Lindau;
– angiomatoza cavernoasă gigantă Kassabach
– anomaliile ereditare ale țesutului conjunctiv din sindromul Ehlers-Danlos, osteogeneza imperfectă, pseudoxantoma elasticum și boala de colagen prin deficit de hidroxilizină.

Anomaliile vasculare dobândite pot fi induse de o mare varietate de cauze:

– vascularite (leucocitoclazice, limfocitare și granulomatoase), cele mai frecvente; din punct de vedere al mecanismului lor de producere, acestea pot fi:
– vasculopatii prin permeabilitate vasculară excesivă, realizabilă în condiții de: hipovitaminoză C și exces de corticosteroizi(boala Cushing, hipercorticism iatrogen) ce determină o reducere a colagenului și a elastinei țesutului conjunctiv perivascular;
– vasculopatie prin creșterea fragilității vasculare din: purpură familială și ereditară, purpură ortostatică și mecanică;
– diverse: autosensibilizare la ADN, autosensibilizare anterioară, purpură factitia, boli maligne, amiloidoză, hemocromatoză, paraproteinemii (gamapatie monoclonală primară sau secundară, crioglobulinemie ș.a.), hipertensiune arterială severă.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Explorările paraclinice disponibile pentru evaluarea factorului vascular al hemostazei sunt puține la număr, având o sensibilitate și o specificitate reduse. Testele de investigare a hemostazei parietale: timpul de sângerare, testul garoului și capilaroscopia sunt inconstant perturbate. Expresia biologică a coagulării și fibrinolizei este, în mod obișnuit, normală.

În cele din urmă vor fi expuse cele mai importante purpure vasculare.

Teleangiectazia hemoragică ereditară

Teleangiectazia hemoragică ereditară sau boala Rendu-Osler-Weber, este o afecțiune rară, transmisă ereditar autosomal dominant, cu penetranță puternică, dar incompletă a genei. Ea are la bază o distrofie parietală capilară sau arteriolară congenitală, cauză a ectaziilor vasculare, ce cresc numeric cu vârsta, generalizându-se la adult; aceste ectazii vasculare sunt sediul hemoragiilor viitoare.

Purpura anafilactoidă Schönlein-Henoch

Purpura Schönlein-Henoch se definește, din punct de vedere clinic, ca o purpură netrombocitopenică pleomorfă, asociată cu manifestări articulare, digestive și renale, având la bază o angeită a vaselor mici indusă prin mecanism imunologic.

Vârsta prioritar afectată este cuprinsă între 3 şi 7 ani, cazurile descrise în perioada de sugar şi de copil mic, precum şi după vârsta de 20 ani fiind rare.

Din punct de vedere etiopatogenic sunt incriminaţi ca factori etiologici declanşaţi: infecţiile (streptococ hemolitic, rubeolă, varicelă, virus vaccinal), alimente (ciocolată, lapte, ouă), drogurile (aspirină, penicilină), înţepăturile de insecte, expunerea la frig; în cele mai multe situaţii, însă nu se decelează nici un factor corelabil cu apariţia bolii. Mecanismul patogenic responsabil este cel al complexelor imune circulante, iniţiate cel mai adesea de o infecţie streptococică şi apoi frecvent selfperpetuate, determinând, consecutiv reacţiilor antigen-anticorp de la nivelul endoteliilor vasculare, leziuni de angeită şi perivascularită, responsabile de simptomatologia clinică.

Debutul afecţiunii este variabil, apariţia purpurei putând fi precedată de febră, cefalee, discretă alterare a stării generale, dureri abdominale însoţite sau nu de artralgii, edeme ale feţei şi ale mâinilor, vărsături.

Perioada de stare se caracterizează prin:

– purpură, prezentă practic la toţi bolnavii, îmbrăcând practic un caracter polimorf (leziuni maculo-papuloase palpabile, hemoragice, urticariforme, uneori cu aspect echimotic sau peteşial, mai rar necrotic sau bulos), cu dispoziţie topografică particulară (sediu electiv pe regiunile declive, la nivelul membrelor, cu dispoziţie simetrică, metamerică, distală, paraarticulară, cruţând în marea majoritate a cazurilor faţa, abdomenul, toracele, palmele, plantele) cu evoluţie în pusee succesive, ritmate de ortostatism, infecţie, vaccinare, consum de alimente sau de medicamente;

– sindrom articular, de tip artralgic sau artritic, prezent la 60% din cazuri, cu interesare predominantă a articulaţiilor mari, cu afectare mobilă, fugace şi nesechelară a acestora;

– sindrom abdominal, evident la 69-82% din cazuri, cu debut precoce, uneori prepurpuric, alteori instalat pe parcursul evoluţiei bolii; expresivitatea sa clinică poate fi uşoară (dureri abdominale, vărsături, hemoragii oculte), gravă nechirurgicală (colici intestinale pseudopendiculare, intoleranţă gastrică cu vărsături recurente, melenă, tablou de ileus prin pseudostenoză duodenală, semne de pseudoileită terminală, gastro-enteropatie exudativă) şi severă chirurgicală, prezentă la 3-18% din bolnavi (invaginaţie intestinală, cel mai frecvent ileo-ileală, perforaţie intestinală, hemoperitoneu). Simptomatologia digestivă şi abdominală este determinată de adenolimfangită mezenterică obişnuit asociată, ca şi de fenomenele vasomotorii, cu

infiltrație sangvină hemoragică a anselor intestinale și a mezourilor. In cele mai multe situații leziunile sunt rezolutive, integral reversibile, numai rareori determinând necroză cu perforație digestivă sau invaginație intestinală;

– sindrom renal, prezent la 20-36% din bolnavi, apărut în primele 2-4 săptămâni și uneori tardiv (până la 2 ani de la debut) este exprimat clinic prin hematurie macroscopică și, mai rar, prin hipertensiune arterială și edeme. Frecvent, el este lipsit de o traducere clinică evidentă, diagnosticul realizându-se doar pe date biologice (proteinurie, hematurie și cilindrurie); puncția bioptică renală dovedește interesarea renală într-un procent de 80% din bolnavii cu purpură anafilactoidă, relevând o glomerulonefrită acută, în imunofluorescență cu depozite mezangiale și endomembranoase de IgA și uneori de IgG, beta-globulină și fibrină;

– alte simptome: cardiace (tulburări de ritm, pericardită), neurologice (hemoragie cerebrală, encefalopatie dismetabolică hiponatremică, encefalopatie hipertensivă), testiculare, hepatice, pulmonare (epanșament pleural hemoragic) sunt mai rar întâlnite.

Tabloul biologic relevă normalitatea parametrilor hemostazei; uneori, se notează creșterea concentrației de factor VIII și a concentrației de PDF; testul garoului este pozitiv în 25% din cazuri. Sindromul inflamator este atestat de creșterea VSH, a fibrinogenemiei, a α_2 și și a γ-globulinemiei; hipoalbuminemia, secundară pierderii renale sau exudației enterale, este frecvent raportată; IgA este crescută la 50% din bolnavi în primele 3 luni de la debutul bolii, însoțindu-se uneori de prezența de crioprecipitate cu conținut de IgA; complementul seric, spre deosebire de glomerulonefrita poststreptococică, este normal.

Examenul histologic pune în evidență leziuni de angeită a vaselor mici, cu trombi fibrinoizi vasculari, reacție endotelială și perivasculară, necroză și infiltrație inflamatorie; imunofluorescența evidențiază depozite de imunoglobuline, în particular IgA și C’, pe peretele vascular.

Diagnosticul pozitiv este relevat de asocierea manifestărilor clinice purpurice cu simptomatologia articulară, abdominală și renală adesea zgomotoasă, totdeauna în discordanță cu normalitatea biologică a hemostazei.

II. BOLI HEMORAGICE DE ORIGINE TROMBOCITARĂ

DEFINIȚIA

Această grupă de afecțiuni cuprinde sindroame hemoragice variate, determinate de tulburări de ordin cantitativ și/sau calitativ ale trombocitelor, cu repercursiuni concomitente asupra permeabilității vasculare, asupra desfășurării normale a hemostazei provizorii și a procesului de coagulare.

Purpurelor de cauză trombocitară le revine un loc important în patologie, atât la vârsta copilăriei, cât și la adult.

ETIOPATOGENIA

Diatezele hemoragice trombocitare sunt determinate, fie de deficitul numeric trombocitar, cu implicație în toate etapele hemostazei , fie de deficitul funcțional trombocitar, fie de asocierea celor două mecanisme.

Trombocitopenia

Definită prin scăderea numărului de trombocite sub 100.000/mmc, ea poate fi realizată prin:

1. Deficit de producție medulară
   – congenital
      * pancitopenie constituțională Fanconi;
      * pancitopenie constituțională fără malformații (sindrom Estren-Dameshek);
      * trombocitopenie amegacariocitară cu aplazie de radius (TAR)
   – sindrom Landolt;
      * trombocitopenie Shulman prin deficit congenital de trombocitopoietină;
      * trombocitopenie ereditară: autosomal dominantă, autosomal recesivă legată de sex;
      * sindrom Wiscott-Aldrich:
      * sindrom May-Heggelin;
      * sindrom Chediak-Higashi;
      * trombocitopenie congenitală în cadrul bolilor metabolice (tirozinoză, hiperglicemie).
   – dobândit;
      * primară, idiopatică;
      * aplazie medulară (citotoxică, prin iradiere, imunologică,

infecțioasă);

* substituție medulară (leucemie, limfom malign, boală Gaucher, tuberculoză miliară, metastaze canceroase, mielofibroză cu metaplazie mieloidă);
* trombocitopenie ciclică;
* deficiență nutrițională (vitamina B_{12}, fier, acid folic, vitamină C);
* infecții (rujeolă, dengă, febră tifoidă, rubeolă, boala incluziilor citomegalice, mononucleoză, HIV);
* hemoglobinurie paroxistică nocturnă;
* medicamentoasă (tiazidice, estrogeni);
* mecanism necunoscut (disgenezie trombocitară, prematuritate, uremie).

2.Distrucție excesivă

– imunologică:

* autoimună (purpură trombocitopenică idiopatică acută și cronică, sindrom Evans, lupus eritematos sistemic, leucemie limfocitară cronică, malarie, infecție cu HIV, post-heparină);
* izoimună (neonatală, posttransfuzională);
* medicamentoasă (chimică, chinidină, sedormid).

– trombocitolitică:

* septicemie;
* boli virale (mononucleoză infecțioasă, rujeolă, rubeolă, varicelă, gripă);
* postvaccinală (vaccin antirujeolic);
* medicamentoasă (ristocetin).

– sechestrare splenică:

* splenomegalie congestivă;
* boala Gaucher;
* sarcoidoză;
* limfoame maligne.

– consum excesiv (sechestrare nesplenică):

* hemangiom cavernos gigant Kasabach-Merritt;
* sarcom Kaposi;
* sindrom de coagulare intravasculară diseminată;
* purpura trombocitopenică trombotică.

– distrucție mecanică:

* proteze valvulare cardiace.

– altele:
* hemoragie abundentă;
* transfuzie masivă de sânge sărac în trombocite;
* trombocitopenie postheparinoterapie.

Trombocitopatiile

Anomalii funcționale calitative, mai puțin precis individualizate decât cele cantitative, ele pot să fie congenitale, expresie a unei tulburări intrinseci structurale sau biochimice trombocitare și induse de factori extratrombocitari, dobândiți.

1.Trombocitopatiile congenitale, constituționale, în raport cu etapa funcțională deteriorată, pot fi determinate de:

– tulburarea adeziunii trombocitare:
  * sindrom Bernard-Soulier;
  * boală von Willebrand.
– tulburarea reacției de eliberare de "release"
  * defecțiune a pool-ului ADP de rezervă: sindrom Weiss, sindrom Hermansky-Pudlak, sindrom Winskott-Aldrich, sindrom Chediak-Higashi, trombocitopatie cu absența radiusului (sindrom TAR);
  * defecțiune propriu-zisă a reacției de "release": anomalie de eliberare a factorului 3, anomalie de eliberare a factorului 4, prin deficit de ciclooxigenază, deficit de tromboxan-sintetază, boala stocajului de colagen, glicogenoză I, III, IV etc.
– trombastenia Glanzmann prin perturbare a agregabilității induse de ADP.

2.Trombopatiile dobândite pot fi determinate de:

– boli hematologice:
  * anomalii vasculare (tulburarea de sinteză a prostaglandinei);
  * sindrom Willebrand;
  * hipo- și afibrinogenemie;
  * sindrom de coagulare intravsculară diseminată;
  * sindroame preleucemice și leucemii.
– boli renale:
  * insuficiență renală acută și cronică;
  * sindrom hemolitic-uremic.

– boli autoimune (purpura trombocitopenică, lupus eritematos sistemic, hepatită cronică).

– alte boli (malformații congenitale de cord, reumatism articular acut, disproteinemie, homocistinemie, hepatită cronică, sindroame mielodisplazice).

– stări postterapeutice (hemoliză cronică, proteză de valvă cardiacă).

– trombopatii medicamentoase induse prin:

* antiinflamatorii (aspirină, fenilbutazonă, amidopirin);
* psihotrope și neurotrope cu acțiune release (clorpromazină, prometazină, imipramină);
* dipiridamol, carbenicilină, sulfinpirazonă, clofibrat, penicilină.)

TABLOUL CLINIC

Manifestările bolilor hemoragice de cauză trombocitară se caracterizează prin extravazate sanguine spontane, de tip peteșial sau echimotic, de intensitate variată, localizate la nivelul zonelor de presiune și fricțiune, sau generalizate, ceea ce realizează, asemănător vasculopatiei, un sindrom purpuric simplu sau hemoragic.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

Tabloul biologic al purpurelor de cauză trombocitară este variat din punctul de vedere al numărului de trombocite din sângele periferic: normal sau ușor subnormal în purpurele trombocitopatice și scăzut în purpurele trombocitopenice; numitorul lor comun este prelungirea timpului de sângerare, la care se asociază în mod specific pentru fiecare afecțiune în parte: anomalia retracției cheagului, a disponibilității de factor 3 trombocitar și a consumului de protrombină, ori perturbarea adeziunii și agreabilității trombocitare la diverși agenți inductori. Interpretarea timpului de sângerare se face în funcție de numărul de trombocite; numărul redus impune cercetări de kinetică medulară (medulogramă cu megacariogramă , investigații radioizotopice cu ^{75}Se-metionină și ^{51}Cr), în timp ce numărul normal de trombocite obligă la cercetarea analitică a diferitelor funcții plachetare, rezultatele constituind argumentele de bază ale diagnosticului etiopatogenic al dezordinii trombocitare.

TROMBOCITOPENIILE

Trombocitopenia este, după cum am mai menționat, o anomalie hematologică definită prin scăderea numărului de trombocite sub 100.000/ mmc. Frecvența ei în practică este estimată la 6/100.000 locuitori/an, din

care aproximativ 50% este determinată de medicamente și aproximativ 10% este de cauză infecțioasă; trombocitopeniilor congenitale ereditare le revine o pondere mai mică de 1%.

1.Purpura trombocitopenică autoimună (PTAI)

Definiția

Purpura trombocitopenică imunologică este o stare patologică de hiperdistrucție trombocitară autoimună, ce depășește capacitatea de trombocitopoieză compensatorie, tradusă pe plan clinic prin sindrom purpuric și pe plan hematologic prin trombocitopenie cu megacariocitoză.

Majorității trombocitopeniilor "idiopatice" (90%) li se recunoaște azi natura; 80% dintre ele apar la vârsta copilăriei, la adult incidența majoră revenind vârstei 20-40 ani, cu interesare predilectă a sexului feminin.

ETIOPATOGENIA

Mecanismul patogenic de hiperdistrucție trombocitară este cel de autoagresiune. Anticorpii antitrombocitari, cu precădere de tip IgG și mai rar de IgM, cu specificitate pentru antigenele glicoproteice din complexul GP IIb-IIIa fragilizează trombocitul, îi reduc semnificativ durata de viață (de la 7-10 zile la câteva ore), provocându-i liza în SRE splenic (>70% din cazuri) mai rar cu alt sediu (hepatic etc.) și un turnover trombocitar crescut la un multiplu de 5-7 față de normal.

Se pare că există un fond genetic predispus PTAI, aceasta asociindu-se adesea cu alte afecțiuni cu mecanism înrudit: boală Sharp, boală Graves, LES, anemie hemolitică autoimună etc.; incidența este crescută la cei cu o configurație de grup de histocompatibilitate de tip HLA-DRW. Declanșarea poate fi realizată de infecții, mai ales virale (rujeolă, rubeolă, mononucleoză infecțioasă, gripă, parotidită epidemică, varicelă, HIV etc.); alteori ea apare secundar unei imunodeficiențe congenitale (deficit selectiv de IgA, boală Bruton etc), sau secundare (boală Hodgkin, leucemie limfocitară cronică, infecție cu HIV).

TABLOUL CLINIC

Debutul poate fi acut, zgomotos; la adult instalarea semnelor de boală este mai insidioasă. Sindromul hematologic domină perioada de stare:

– purpura cutanată, caracterizată prin hemoragii de tip peteșial și/sau echimotic, generalizată;

– hemoragiile la secțiuni vasculare;

– hemoragiile la nivelul mucoaselor sunt exteriorizate sub formă de epistaxis, gingivoragii, hemoragie uterină, bule hemoragice endobucale;

– hematoamele profunde intratisulare şi intracavitare sunt rare;

– splenomegalia.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Tabloul biologic evidenţiază în mod constant o trombocitopenie <100.000/mmc, adesea cifra trombocitelor situându-se sub 20.000/mmc. In rest, hemograma este normală, ocazional (sub 20% din cazuri) fiind prezente: leucocitoza cu neutrofilie, eozinofilia şi anemia. Indicele de megatrombocite (diametru mai mare de 2,5 μm) ca expresie periferică a unei megacariopoieze accelerate, este peste 30% faţă de media normalului (10,8±3,1%).

Medulograma evidenţiază o megacariopoieză exagerată, cu deviere la stânga a megacariogramei. Biopsia medulară permite o apreciere mai bună asupra megacariopoiezei. Caracteristică este absenţa afectării seriei eritrocitare şi granulocitare, atât pe punctatul, cât şi pe prelevatul bioptic medular; eozinofilia este frecventă şi de bun augur.

Studiul hemostazei dă relaţii asupra eficienţei hemostatice a trombocitelor, dependentă de numărul şi calitatea funcţională trombocitară.

Expresia deficitului se concretizează în: pozitivitatea testului garoului; prelungirea timpului de sângerare; timpul de coagulare standard este normal, dar timpul de coagulare în prezenţa heparinei prelungit; activitatea protrombinazică este diminuată (evidenţiabilă prin perturbarea consumului de protrombină, a testului de tromboplastinogeneză Biggs-Douglas cu reactiv plachetar şi alungirea timpului Stypven, corectabile prin adaus de cefalină); întârzierea şi insuficienţa retracţiei cheagului.

Trombelastograma evidenţiază o scădere a amplitudinii maxime, paralelism al braţelor trombelastogramei ca urmare a irectractibilităţii cheagului, uşoară alungire a constantei „r" (constanta de tromboplastină) şi mai netedă a constantei „k" (constanta de trombină).

Studiile izotopice cu ^{51}Cr sau ^{111}In precizează durata de viaţă trombocitară sub 2-3 zile.

Anticorpii liberi sau fixaţi pe trombocit sunt prezenţi în peste 90% din cazuri.

Cercetarea anticorpilor antinucleari şi anti-ADN, ca şi testul Coombs sunt obligatorii; pozitivitatea lor atestă apartenenţa PTI la un cadru imunopatologic mai larg (LES s.a.).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe următoarele criterii, eşalonate astfel:

-*criteriul clinic*: purpură peteşială cutanată şi mucoasă cu debut acut, cu examen fizic indemn din punct de vedere al adenohepato-splenomegalie;

-*criteriul hematologic periferic*: trombocitopenie izolată, cu indice de megacariocite crescut şi cu normalitate a seriei granulocitare şi eritrocitare;

-*criteriul hematologic medular*: megacariocite în cantitate normală sau în exces, cu deviaţie la stânga a megacariogramei;

-*excluderea altor cauze de distrucţie excesivă trombocitară* (hipersplenism, anemie hemolitică microangiopatică, CID, sechestrarea mecaniscă) şi

-*criteriul imunologic* (facultativ, din cauza accesibilităţii restrânse la teste ce explorează anticorpii antiplachetari), constând din evidenţierea prezenţei anticorpilor (IgG, IgM, C'_3) antitrombocitari sau a complexelor imune.

In cadrul diagnosticului pozitiv trebuie să fie identificate forma de severitate (uşoară: > 60.000 T/mmc), ca şi tipul evolutiv (acut: evoluţie sub 6 luni; cronic: cu durata evoluţiei mai mare de 6 luni).

Diagnosticul diferenţial este etapa obligatorie a confirmării diagnosticului pozitiv, impunându-se efectuarea lui cu toate cauzele de trombocitopenie megacariocitară.

TRATAMENTUL

Obiectivul terapiei este combaterea manifestărilor hemoragice şi prevenirea accidentelor majore, prin reducerea sau sistarea autoanticorpogenezei.

In principiu, trebuie evitate traumatismele, infecţiile, imunostimularea vaccinală, medicamentele antiagregante, în condiţiile unui tratament patogenic sau simptomatic ce reclamă o dispensarizare prelungită a bolnavului.

Măsurile terapeutice principale sunt: corticosteroizii, splenectomia, imunoglobulinele, imunosupresivele şi androgenii, care se introduc în tratament într-o anume secvenţialitate, impusă de evoluţia bolii.

SINDROAME HEMORAGICE (SH) PRIN TULBURAREA COAGULARII SANGUINE

In această grupă de afecţiuni se încadrează stările de hipocoagulabilitate decompensată, realizată în principal prin unul din mecanismele următoare:

A.-deficit de factori de coagulare

B.-fibrinoliză excesivă

A.S.H. PRIN DEFICIT DE FACTORI DE COAGULARE (FC)

Capitolul cuprinde boli numeroase, heterogene sub raport etiopatogenetic, având comun deficitul unuia sau al mai multor factori de coagulare.

In funcţie de mecanismul patogenetic al coagulopatiei, ea poate fi diferenţiată în:

– *coagulopatie de producţie şi*
– *coagulopatie de consum.*

În funcţie de natura sa, deficitul factorilor de coagulare se poate clasifica în:

– *congenital* (cu incidenţă mică, cu afectarea unui singur factor şi cu răspuns favorabil doar la terapia substitutivă cu factorul deficitar);
– *dobândit* (cu incidenţă mai mare cu afectarea simultană a mai multor factori de coagulare şi cu caracter reversibil la vindecarea bolii cauzale), survenit în:
  a) deficit de producţie: afecţiuni hepatice grave (ciroză hepatică, sindrom Reye, intoxicaţii), avitaminoză K, hipotiroidism congenital, disproteinemie (macroglobulinemie, mielom multiplu);
  b) consum crescut de factori de coagulare şi de trombocite (sindrom de coagulare intravasculară diseminată);
  c) distrucţie excesivă de factori de coagulare (sindroame hiperfibrinolitice).

Coagulopatiile , indiferent de natura lor, de producţie sau de consum, congenitale sau dobândite, reprezintă una din cauzele importante ale diatezelor hemoragice, lor revenindu-le o pondere de 25% din totalul sindroamelor hemoragice. Anomaliile constituţionale sunt rare (1/10.000-1/20.000), tulburările secundare, dobândite, ale coagulării cunoscând o incidenţă mult mai mare.

În funcţie de etapa de coagulare prioritar afectată, coagulopatiile se grupează în:

– boli ale formării protrombinazei
– boli ale trombinoformării
– boli ale fibrinoformării

Diagnosticul pozitiv

Este relevat de tabloul hemofiloid al bolii, examenele de laborator fiind singurele în măsură să confirme boala şi să o diferenţieze de coagulopatiile cu simptomatologie asemănătoare. *Particularitatea ei biologică constă din asocierea la hipocoagulare a timpului de sângerare prelungit, constelaţie relativ rar întâlnită în practică.*

S.H. PRIN DEFICIT CONGENITAL AL PRODUCTIEI DE F.C.

În prima fază a coagulării, de formare a complexului protrombinazic pe calc intrinsccă, intervin factorii: VIII, IX, XI, XII, F3p, ca şi factorii Fletcher şi Fitzgerald; deficitul fiecăruia dintre ei poate fi responsabil de insuficienta generare a protrombinazei, cu utilizarea redusă a protrombinei şi cu formare scăzuta cantitativ şi lentă a trombinei.

Deficitul lor se caracterizează prin:

– tablou clinic de tip hemofiliod, dependent de severitatea deficitului (hemoragii provocate, intracavitare şi utlratisulare şi sângerării exteriorizate incoercibile) exceptând deficitul de factor XII de factor Fletcher şi Fitzgerald, care sunt clinic asimptomatice
– caracter ereditar al deficitului (X-lincat în hemofilia A şi B şi autosomal în celelalte coagulpatii)
– teste de coagulabilitatc globală alungită, in dependenţă de gradul deficitului;
– timp de consum de protrombină scurtat, timp parţial de tromboplastină (TPT) timp parţial de tromboplastină activată (TPTA), toţi prelungiţi; timp de generare a tromboplastinei alterat.

HEMOFILIA A

DEFINIŢIA

Hemofilia A se defineşte ca o stare patologică congenitală, transmisă ereditar X-lincat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată globulinei antihemofilice A.

Hemofilia A este coagulopatia ereditară cea mai frecventă prevalenţa ei fiind de 12-13/100.000 de naşteri; ea reprezintă 80% din sindroamele hemofilice. Numărul total de bolnavi hemofilici pe glob, conform unei anchete OMS este apreciat la peste 100.000, din care hemofilia A ocupă o pondere de 4-5 ori mai mare decât hemofilia B, echivalentă cu cea a bolii von Willebrand.

Hemofilia A , afectează sub raportul expresivităţii fenotipice, numai la subiecţii de sex masculin, fără preferinţă pentru o anumită rasă sau regiune geografică.

ETIOPATOGENIA

Hemofilia A are la bază fie deficitul de sinteză al globulinei antihemofilice A, (hemofilia A-), fie sinteza unei globuline antihemofilice a inactive (hemofilia A+).

TABLOU CLINIC

Hemofilia A deşi afecţiune constituţională, se relevă rareori din perioada neonatală; în marea majoritate a cazurilor diagnosticul se precizează la vârsta de 1-5 ani, 30-40% fiind recunoscute abia la vârsta de adult.

Simptomatologia clinică se caracterizează prin:

- caracterul provocat al hemoragiilor, uneori de traumatisme minore nesesizate;
- durata prelungită a sângerărilor exteriorizate fără tendinţă spontană de oprire
- sediul, frecvent profund al hemoragiei intracavitar, intrainsular sau intravisceral
- evoluţia cronică, ondulantă , în puseuri de agravare spaţiată la 3-4 săptămâni, cu tendinţa de atenuare progresivă cu vârsta;
- absenţa leziunilor peteşiale

Semnele clinice se pot grupa în:

- *nespecifice*, survenite posttraumatic, evidenţiate prin echimoze şi hematoame cutanate, subcutanate şi musculare şi
- *caracteristice bolii,* constând din manifestări ce semnifică un prognostic vital imediat sever, prin sediul hemoragiei (hematoame perilaringiene, ale planşeului bucal, orbitare, intracraniene sau de muşchi psoas), sau prin consecinţele volemice (sângerări exteriorizate, incoercibile) şi manifestări ce influenţează prognosticul

funcţional ulterior (hematoame cu compresiune de nerv median, radial sau sciatic, hematoame compresive pe pachete vasculare, hemartroze iniţial rezolutive, apoi anchilozante şi deformante, hematoame intraoculare sau la nivelul urechii interne etc).

EXPLORĂRILE PARACLINICE

Evidenţiază următoarele:

-timpul de coagulare în eprubetă, timpul Howell şi testul de toleranţă la heparină variabil în funcţie de concentraţia de factor VIII; ei sunt prelungiţi doar în condiţiile scăderii factorului VIII sub 1% -5% şi nu deţin calitatea necesară spre a constitui teste screening pentru hemofilia A;

-timpul de consum al protrombinei mult mai sensibil, este scurtat la cifre sub 20 –15"; timpul parţial de tromboplastină şi timpul parţial de tromboplastină activată sunt uşor prelungiţi în situaţia scăderii concentraţiei factorului VIII sub 50% şi semnificativ modificaţi în condiţiile unei valori sub 20%

-testul de generare a tromboplastinei Biggs-Douglas, cu reactivi plasmatici este alterat, fiind în măsură să detecteze chiar defecţiunile uşoare şi, în acelaşi timp să evalueze ponderea deficitului , prin exprimarea procentuală a activităţii coagulante a factorului VIII al bolnavului, faţă de activitatea factorului VIII normal;

-timpul de sângerare, timpul Quick, timpul de trombină numărul şi funcţia trombocitelor ca şi activitatea fibrinolitică sunt normale; la fel poate fi şi timpul de coagulare de lamă;

-prezenţa anticoagulanţilor circulanţi antifactori VIII la 10-15% din cazuri, cu pondere proporţional crescută cu numărul transfuziilor dar în strictă dependenţă de fenotipul bolii.

Examenul radiologic scheletal relevă, în formele de artropatie cronică, imagine caracteristică, succesiv instalată: osteoporoza, pensarea şi neregularitatea suprafeţelor articulare, hipertrofia epifizară şi geodele osoase, până la distrucţia articulară totală. Incercările de stadializare a anomaliilor radiologice au în vedere o mai bună evaluare a severităţii lezionale şi o mai riguroasă urmărire a evoluţiei.

Diagnosticul pozitiv

Este suspectat în faţa unui bolnav de sex masculin ce sângerează excesiv fără a avea purpură, confirmându-se prin dovezile de hipocoagulare a sângelui, realizată prin deficitul factorului VIII C.

O problemă importantă de diagnostic pozitiv este şi detectarea, imunologică şi genetică a purtătoarelor tarei, ele însă fiind asimptomatice, dar comportând riscul de a transmite boala feţilor de sex masculin.

Pe baza aceloraşi metode se poate stabili şi diagnosticul prenatal al bolii.

Diagnosticul diferenţial

Se impune cu alte sindroame hemofilice (deficit de factor IX şi XI) parahemofilice (deficit de factor V şi VII) şi hemofiloide (deficit de factor XII şi boala von Willebrand) ce prezintă un tablou clinic identic sau asemănător ca expresivitate, dar comportă anomalii biologice specifice.

TRATAMENTUL

Obiectivul propus este prevenirea şi combaterea accidentelor hemoragice, în vederea asigurării unei speranţe şi calităţi de viaţă asemănătoare cu cele ale persoanelor indemne.

Principiile care trebuie respectate sunt:

– asigurarea unui regim de viaţă ferit de traumatisme
– contraindicarea injecţiilor musculare, intraarteriale, a puncţiilor , a aparatului gipsat circular;
– evitarea medicamentelor ce interferează cu hemostază;
-tratamentul substitutiv curativ cu factorul VIII al accidentelor hemoragice.

BOALA VON WILLEBRAND

DEFINIŢIE

Boala von Willebrand este o afecţiune congenitală transmisă autosomal dominant, cu expresivitate variată a genei, caracterizată printr-o anomalie hemostatică complexă, constând din reducerea activităţii coagulante a factorului VIII, prelungirea timpului de sângerare, reducerea adeziunii trombocitare şi a agregabilităţii induse de ristocetină.

Incidenţa bolii nu este stabilită cu exactitate, dar se apreciază că ea este asemănătoare cu aceea a hemofiliei A, fiind socotită de alţii chiar dezordinea hemoragică constituţională cea mai frecventă; astfel, prevalenţa ei ar fi de 1/3000-1/5000, cifra cea mai mare în rândul coagulopatiilor genetice, mai răspândită în nordul Europei, dar fără tentă rasială sau etnică.

ETIOPATOGENIA

La originea afecţiunii stă o anomalie a complexului macromolecular de factor VIII, responsabilă de concomitenta deteriorare a activităţii coagulante a acestuia, de perturbarea adeziunii trombocitare şi de afectarea agregabilităţii trombocitare induse de ristocetină.

TABLOUL CLINIC

Acesta este variabil şi asociază sângerările cutaneo-mucoase (echimoze, hematoame, epistaxis, gingivoragii, hemoragii digestive, menometroragii, excepţional peteşii) cu hemoragiile profunde tisulare; primele însă predomină în mod particular iar hemartrozele sunt rare. Hemoragia postoperatorie poate fi de maximă gravitate.

EXPLORARILE PARACLINICE

Tabloul biologic se caracterizează prin deficitul activităţii coagulante a factorului VIII, însă mai atenuat decât în hemofilie (concentraţia de factor VIII:C cuprinsă între 1-5%, alteori şi mai mare), ceea ce determină imaginea biologică a unei hemofilii A; în formele tipice este scăzut, pe lângă factorul VIII:C şi factorul VIII:A (uneori chiar mai intens). La aceasta se asociază, ca expresie a deficitului factorului von Willebrand, prelungirea timpului de sângerare (mai ales prin tehnica Ivy), alterarea , facultativă şi corectabilă cu crioprecipitat, a adeziunii trombocitare la sticlă şi deteriorarea, în mod patognomonic, a agregabilităţii trombocitare induse de ristocetină. Numărul de trombocite, ca şi retracţia cheagului, disponibilitatea de F3p şi agregarea prin colagen , ADP şi epinefrină sunt normale.

În funcţie de expresivitatea ei, boala von Willebrand se diferenţiază în;

– formă severă (homozigot- like), cu manifestări hemoragice şi gravitate similare cu cele din hemofilia A;
– forma comună (clasică, heterozigotă), cu semne mai uşoare, predominând sângerările cutaneo-mucoase posttraumatice, cele postoperatorii putând fi la fel de severe; hemartrozele nu apar decât la 15-18% din cazuri;
– forma frustă, evidenţiată doar cu prilejul intervenţiilor sângerânde (extracţii dentare, amigdalectomie, intervenţii chirurgicale), sau al traumatismelor majore.

S.H. PRIN DEFICIT DOBÂNDIT DE PRODUCTIE DE F.C.

Cauzele dobândite, reprezintă situațiile cele mai frecvente, ce determină tulburări în producția factorilor de coagulare. Aceste defecțiuni se caractrizează prin:

- relevarea lor clinică tardivă, obișnuit ca a doua afecțiune, în evoluția unor bolnavi cu istoric familial negativ în sensul unei diateze hemoragice;
- concomitența sau succesiunea dezordinii hemoragice cu un eveniment patologic (hepatic, renal, boală di sistem) sau expunere la medicamente sau toxice:
- deficiența asociată a mai multor factori de coagulare;
- caracterul obișnuit mai latent al deficitului decât în coagulopatiile constituționale și
- reversibilitatea lor la corectarea cauzei.

La ora actuală, sunt descrise deficite de producție pentru majoritatea factorilor de coagulare, cu implicație în:

- formarea complexului protrombinazic endogen: deficit de factor VIII (în sindrom nefrotic, după administrare de tetraciclină, în hemopatii severe, hipotiroidism etc), deficit de factor IX (în sindrom Turner, sindrom nefrotic, hipotiroidism, amiloidoză, boală Gaucher); sindrom von Willebrand (în LES, gamapatie monoclonală, reacție de hipersensibilizare);
- trombinoformare; deficit de factor II(în LES), deficit de factor X (în PTI, amiloidoză), deficit de factor II + VII + IX + X (în hemopatii severe, carență de vitamină K și după tratament cu antivitamine K);
- fibrinoformare: deficit de factor I (în lues congenital și după administrare de L-asparaginază); disfibrinogenemie (în ciroză, hepatom); deficit de factor XIII (în mielom agamaglobulinemie policitemia vera, intoxicație cu plumb, anemie pernicioasă, afecțiuni hepatice.

Capitolul cel mai important al dezordinii hemostatice dobândite, realizată prin scăderea producției de factor de coagulare, se referă, desigur la factorii dependenți de vit.K (factor II, VII, IX și X). Biosinteza lor este condiționată de integritatea funcțională a hepatocitului și de disponibilitatea de vit.K asigurată prin aport absorbție și metabolizarea adecvată. In baza acestui determinism deficitul de factori dependenți de vit. K (FDK) poate să apară în următoarele circumstanțe:

– boala hemoragică a nou-născuţilor ca expresie a unei " depresii fiziologice" acestor factori; afectarea hepatică severă de diferite cauze ; deficitul de vit.K şi tratamentul anticoagulant;

– afecţiunile hepatice severe (hepatita fulminantă acută , hepatita cronică agresivă, ciroza, sindrom Reye) sunt în măsură să determine deficitul de FDK întrucât celula hepatică reprezintă sediul lor exclusiv de sinteză. Deteriorarea funcţională hepatocitară afectează în ordinea cronologică determinată de sensibilitatea lor, în primul rând factorul VII urmat de factorul II apoi de factorul X. Atestarea naturii hepatocitare a deficitului (cu excluderea interferenţei vit.K şi a sindromului colestatic) se face prin testul Koller (administrarea intramusculară de 10mg vit.K timp de 3 zile) care nu evidenţiază în această circumstanţă modificarea semnificativă a timpul Quick (scăderea mai mică de 15%). Reducerea indicelui de protrombină 40-50% are o semnificaţie nefavorabilă sugerând iminenţa accidentului hemoragic. Asocierea la deficitul acestor factori, a hipoproaccelerinemiei constituie o notă adiţională peiorativă pentru gravitatea sindromului hepatopriv; semnificaţia asemănătoare are şi hipofibrinogenemia şi deficitul de factor XIII. Scăderea numărului de trombocite, excesul fibrinolizei şi prezenţa de PDF sunt indici ai unei complicaţii ale hepatopatiei (sindrom de CID, hiperfibrinoliză), nefiind corelabile cauzal cu insuficienţa funcţională hepatocitară.

Disponibilitatea redusă a vit.K, realizată prin rezerve scăzute, prin aport alimentar deficitar şi prin absorbţie neadecvată (absenţa acizilor biliari în intestin, absenţa florei intestinale, lezarea epiteliului absorbant enteral), este în măsură să realizeze deficit de FDK cu acelaşi spectru, instalarea deficienţei factorilor izolaţi realizându-se în aceeaşi ordine cronologică ca în sindromul hepatopriv. In cadrul ei se diferenţiază sindromul de deficit de factor II + VII+X(the-two-seven-ten syndrome) dependenţi de vit.K1.

Particularitatea definitorie este reversibilitatea acestui deficit la administrarea de vit.K pe cale intramusculară, timpul Quick scurtându-se cu mai mult de 15% (test Koller pozitiv); lipsa afectării factorului V îi este de asemenea caracteristică.

Tratamentul anticoagulant cu dicumarinice determină sinteza unor variante moleculare, care, din punct de vedere antigenic sunt identice cu FDK normali, dar sunt inactivi în procesul de coagulare, fiind lipsiţi de capacitatea de fixare a Ca^{++}. Aberaţia structurală realizată se interpretează prin intervenţia tardivă a vit.K în sinteza factorilor de coagulare şi anume la nivelul secvenţei terminale de legare a rezidului de acid gama-

carboxiglutamic un situs de legare a Ca^{++}. Aceste proteine anormal sintetizate, denumite Pivka (protein induced by vitamine K antagonists) sunt: Pivka 2-moleculă anormală de factor II, Pivka IX moleculă anormală de factor IX, Pivka X moleculă anormală de factor X şi Pivka VII moleculă anormală de factor VII. Ordinea cronologică în care ele apar este determinată de depresia iniţială a factorului VII, urmată de aceea a factorului IX, apoi a factorului X şi în cele din urmă a factorului II, nivelul minim de FDK fiind atins în 5-10 zile de la iniţierea tratamentului.

Particularitatea deficitului de FDK prin administrarea de anticoagulanţi cumarinici este reversibilitatea la administrarea de vit.K, în mod progresiv, într-un interval de 6-12 ore; o corecţie mai rapidă se asigură în tratament substitutiv transfuzional.

SINDROMUL DE COAGULARE INTRAVASCULARĂ DISEMINATA(CID)

DEFINIŢIA

CID este o deviaţie patologică dobândită, severă (mortalitate de 25-75%) a hemostazei, definită prin declanşarea intravasculară a procesului de coagulare cu depunere intravitală a fibrinei pe endoteliul vascular şi cu obturarea microcirculaţiei. Este o stare critică ce însoţeşte îmbolnăvirile severe cele mai variate, fiind cea mai frecventă coagulopatie dobândită.

ETIOPATOGENIA

Activarea hemostazei se realizează fie pe cale vasculo-plachetară, fie pe filiera coagulării extrinseci sau intrinseci; hipofibrinoliza, deficitul de AT III, proteina C şi S, ca şi deficitul funcţiei de clearance a SRE sunt condiţiile ei favorizante. Hipercoagulabilitatea iniţială induce, prin consumul substraturilor şi activatorilor coagulării, o coagulopatie consumtivă, declanşând totodată o reacţie hiperfibrinolitică, ce poate deveni excesivă uneori, depăşindu-şi finalitatea reparatorie.

Cauzele declanşării şi mecanismele CID sunt numeroase:

- *infecţii:* bacteriene(meningococ, stafilococ auriu, pseudomonas etc), virale (citomegalie, boala herpetică, gripă), richettsiozice , micotice, parazitare (malarie) etc;
- *neoplasme* : leucemia (în mod particular LAM-M3) tumori solide metastazate;
- *şoc*: hemoragic, anafilactic, septic, hipovolemic, cardiogen
- *eliberare masivă de procoagulanţi*: hemoliză brutală , crush-sindrom , arsură, pancreatită, intervenţii chirurgicale mari, abrupţio placentae, retenţie de placentă
- *agresiune fizică sau chimică*; embolie grăsoasă sau amniotică, electrocutare, muşcătură de şarpe;
- *modificări endoteliale, circulaţie extracorporală* etc

TABLOUL CLINIC

Din punct de vedere clinic se deosebesc forme clinice simptomatice şi asimptomatice, precum şi forme acute şi cronice de CID. Manifestările clinice pot lipsi în formele compensate de CID, simptomele tipice aparţinând formelor acute manifeste şi constau din;

- manifestări hemoragice de tip purpuric, cu sediul cutaneo-mucos ades însoţite de sângerări viscerale (gastrointestinale, renale, pulmonare etc). In mod paradoxal ele se asociază cu tromboze la nivelul vaselor mici, ce dau un caracter foarte sugestiv (necrotic), purpure, cu sediul predilect la nivelul pulpei degetelor, pavilioanelor urechilor şi piramidei nazale; sângerările la locul injecţiilor şi puncţiilor sunt constante;
- şoc sever progresiv consecutiv obliterării microcirculaţiei
- anemie hemolitică, realizată prin lezarea mecanică eritrocitară, ce apare cu precădere în formele subacute şi cronice

EXPLORĂRILE PARACLINICE

Tabloul biologic este dependent de stadiul de CID şi de dinamica şi dimensiunea capacităţii de compensare a deficitelor în factorii de hemostază, realizate prin hiperproducţie reactivă, disponibilizare promptă a rezervelor etc. Constelaţia tipică de CID în etapa de coagulopatie de consum este: fibrinogen mai mic de 1,5g la mie, trombocite mai puţin de 100.000/ml, factor V mai puţin de 50%, PDF mai mare decât 10µg/ml, monomerii de fibrină prezenţi, D-dimeri prezenţi , proteina C şi AT III scăzute.

Dar în majoritatea situaţiilor tabloul biologic este atipic fiind suficienţi pentru diagnosticul pozitiv parametrii ce denotă activarea hemostazei.

DIAGNOSTICUL

Identificarea CID-ului se face în contextul clinic sugestiv, pe baza parametrilor hemostazei enumeraţi, fiind obligatorie diferenţierea de alte deficienţe dobândite şi mai ales de hiperfibrinoliza primară şi anomalia hemostatică din insuficienţa hepatică.

TRATAMENTUL

Obiectivul imediat este înlăturarea cauzei şi a verigilor patogentice generatoare ale dezordinii hemostatice. In principiu trebuie să se acorde prioritate tratamentului etiologic şi măsurilor de restabilire a homeostaziei

hemodinamice, metabolice etc. Ca măsuri specifice adresate CID-ului enumerăm;

– tratamentul anticoagulant cu heparină
– administrare de AT III
– medicaţia profibrinolitică (streptokinază, urokinază, plasminogen)
– substituţia cu masă trombocitară

Criterii de diagnostic diferenţial al sindromului de CID

Teste	CID	Insuficienţa hepatică	Hiperfibrinoliza primară
Nr. de trombocite /mmc	scăzut	normal	normal
Fibrinogenemie	scăzută	normală	scăzută
Timp Quick	alungit	alungit	normal sau alungit
Factor V	scăzut	scăzut	scăzut
Factor VIII	scăzut	normal	normal sau scăzut
Timp de protrombină	alungit	alungit	alungit
Liza euglobulinelor	normală sau uşor scăzută	normală	foarte accelerată
P.D.F./P.D.Fi	crescută	normală	crescută

HIPERFIBRINOLIZA PRIMARĂ

DEFINIŢIA

Sindromul fibrinolitic primar este o consecinţă a dezechilibrului dintre activatorii şi inhibitorii fibrinolizei, prin excesul activatorilor.

ETIOPATOGENIA

Fibrinoliza primară apare rar, corelată îndeosebi cu afecţiuni chirurgicale: intervenţii laborioase pe pulmoni, pancreas etc, circulaţie extra-corporeală, dializa renală sau afecţiuni medicale (leucemie promielocitară, boli hepatice cronice, muşcătură de şarpe veninos) etc.

TABLOUL CLINIC

Se caracterizează prin sângerări masive "în pânză", cutaneo-mucoase şi viscerale.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

Evidențiază scăderea fibrinogenului sanguin precum și a factorilor plasmatici proteici: factorul V, VIII, IX, XIII, lizați nespecific de plasmină în exces.

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Sunt foarte severe în formele acute, cu șanse de ameliorare totuși, în condițiile unui tratament corect, precoce instituit.

TRATAMENTUL

Vizează oprirea manifestărilor hemoragice prin abordarea lor conjugată, cu antifibrinolitice și măsuri substitutive pentru factorii deficitari.

Bibliografie selectivă

Bailliere's T: Haemophylia, Saunders Co., London, 1996

Ioniță H: Hematologie clinică, Ed Mirton, Timișoara, 1993

Ioniță H et al: Ghid de diagnostic clinic și paraclinic în anemii, Ed Euroart, Timișoara, 1995

Ioniță H et al: Hematologie clinică. Sindroame hemoragipare – diagnostic și tratament, Ed Mirton, Timișoara, 1996

Nilsson IM: Hemophilia, Pharmacia, Malmö, 1996

Petrov L: Hematologie clinică, Casa cărții de știință, Cluj-Napoca, 1994

Șerban V: Medicină internă, vol 2, Ed Excelsior, Timișoara, 1996

Thomp AO jr: Fundamentals of Clinical Haematology, 5th ed, Saunders Co., Philadelphia, 1990

Wintrobe E: Clinical Haematology, 10th ed, Lea & Febiger, New York, 1999

Wyngaarden JB: Gout, in: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC: Cecil Textbook of Medicine, 19th ed, Philadelphia, Saunders Co., 1992, 1107 – 1114

Tipar executat la
Imprimeria MIRTON Timişoara
Str. Samuil Micu nr. 7, tel./fax: 056-208924
E-mail: mirton@mail.dnttm.ro; www.mirton.ro

I.S.B.N.: 973-585-525-9